

(12)特許権力条約に基づいて公開された国際出願



(19) 世界知的所有権機関

国際事務局

(43) 国際公開日 WO 01/21206 A1

2001年3月29日(29.03.2001)

PCT

(51) 国際特許分類*: A61K 45/00, A61P 9/04, A61K 31/12, 31/192, 31/165, 31/216, 31/519 (52) 国際出願番号: PCT/JP00/06364

(21) 国際出願日: 2000年9月18日(18.09.2000)

(22) 国際公開の言語: 日本語

(23) 国際公開の言語: 日本語

(24) 国際公開の言語: 日本語

(25) 国際公開の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(27) 国際公開の言語: 日本語

(28) 国際公開の言語: 日本語

(29) 国際公開の言語: 日本語

(30) 国際公開の言語: 日本語

(31) 国際公開の言語: 日本語

(32) 国際公開の言語: 日本語

(33) 国際公開の言語: 日本語

(34) 国際公開の言語: 日本語

(35) 国際公開の言語: 日本語

(36) 国際公開の言語: 日本語

(37) 国際公開の言語: 日本語

(38) 国際公開の言語: 日本語

(39) 国際公開の言語: 日本語

(40) 国際公開の言語: 日本語

(41) 国際公開の言語: 日本語

(42) 国際公開の言語: 日本語

(43) 国際公開の言語: 日本語

(44) 国際公開の言語: 日本語

(45) 国際公開の言語: 日本語

(46) 国際公開の言語: 日本語

(47) 国際公開の言語: 日本語

(48) 国際公開の言語: 日本語

(49) 国際公開の言語: 日本語

(50) 国際公開の言語: 日本語

(51) 国際公開の言語: 日本語

(52) 国際公開の言語: 日本語

(53) 国際公開の言語: 日本語

(54) 国際公開の言語: 日本語

(55) 国際公開の言語: 日本語

(56) 国際公開の言語: 日本語

(57) 国際公開の言語: 日本語

明細書

(19) 特許権力条約に基づいて公開された国際出願
N F - κ B 阻害剤を有効成分とする心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療薬

(43) 国際公開番号: WO 01/21206 A1
発明分野

本発明は、心筋炎および拡張型心筋症および心不全の予防および治療のための新規な薬剤を提供する。

背景技術

心筋炎は、ウイルス、細菌などによる感染や、薬剤などによる刺激反応が原因となる場合や自己免疫性である場合があり、心筋の炎症によって心筋傷害が引き起こされる一群の疾患である。また、心筋炎の一部は炎症の悪化と回復の繰り返しや持続性の炎症により慢性化し、拡張型心筋症へと進行する。

拡張型心筋症の基本的な病態は、心室の拡張と収縮不全であり、その結果75~95%の患者において心不全症状が出現し、経過中、不整脈死(突然死)、血栓・塞栓症を合併することが少なくない。発病から5年以内に約半数が死亡する難病であり、欧米での心移植患者の半数を占めている。従つて急性心筋炎を急性期から遅やかに回復させ、慢性化や難治化を予防することが重要である(循環器NOW第6巻「心筋症・心筋炎」、南江堂)。

本疾患に対しては、現在まで満足な成績を得られる治療方法は確立されておらず、有効な治療薬も提供されていない。従つて心筋炎における心筋細胞の壊死と、炎症細胞の浸潤を抑制し、かつ心臓重量の増加を抑制でき、生存率を改善へと導く医薬品の開発が切望されている。

N F - κ B 阻害剤を有効成分とする、心筋炎、拡張型心筋症及び心不全の予防または治療薬を提供する。

WO 01/21206 A1
(57) 略約:

(54) The: PREVENTIVES OR REMEDIES FOR MYOCARDITIS, DILATED CARDIOMYOPATHY AND CARDIAC INSUFFICIENCY CONTAINING NF-κB INHIBITORS AS THE ACTIVE INGREDIENT

(55) 発明の名稱: N F - κ B 阻害剤を有効成分とする心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療薬
(56) Abstract: Preventives or remedies for myocarditis, dilated cardiomyopathy and cardiac insufficiency which contain as the active ingredient NF-κB inhibitor.

心筋炎の原因は必ずしも明らかではないが、急性期心筋炎および拡張型心筋症の心筋生検組織においてウイルス遺伝子の存在が報告されていることから、ほとんどの症例にウイルス感染が関与していると考えられる（循環器NOM 第6巻「心筋症・心筋炎」、南江堂）。

一酸化窒素（NO）は、NO合成酵素（iNOS）によってL-アルギニンを基質として生合成されるが、NOは、現在3種類のアイソザイムの存在が確認されている（Moncada S and Higgs A (1993) *N Eng J Med* 329, 2002-2012）。誘導型NOS(iNOS)は、エンドキシングやサイトカインなどによる刺激によって様々な組織、細胞においてその発現が誘導されるようになる（Forstermann U. et al. (1995) *Biochem Pharmacol* 50, 1321-1332）。

心筋炎、拡張型心筋症や心不全の患者においては、著明なNOの産生増加が報告されている（De Belder AJ. et al. (1993) *Lancet* 341, 84-85、Habib FM. et al. (1996) *Lancet* 347, 1151-1155、Haywood GA. et al. (1994) *Circulation* 93, 1087-1094）。また、iNOS酵素阻害薬として知られているアルギニン誘導体またはアミノグアニジンは、病態モデル動物において薬理効果を示したことが報告されている（Moncada S and Higgs EA (1995) *FASEB J* 9, 1319-1330）。

この様に、iNOSの発現誘導が原因となって產生される過剰なNOは、心筋炎、拡張型心筋症や心不全の原因の一つとして考えられる

また腫瘍壊死因子（TNF）- α は、マクロファージをはじめとする細々の細胞から產生されるサイトカインの一種で、炎症の重要なメディエーターとして考えられている（Vassalli P (1992) *Annu Rev Immunol* 10, 411-452）。TNF- α の過剰產生は正常な細胞に傷害

を与える、種々の病態を引き起すことが明らかにならってきている（Muto Y. et al. (1988) *Lancet* 2, 72-74、Sharlef MK and Hentges R (1991) *N Engl J Med* 325, 467-472）。心筋炎、拡張型心筋症や心不全の患者においても、NOと同様に血中でTNF- α の増加が認められている（Matsumori A. et al. (1994) *Br Heart J* 72, 561-566、Levine B. et al. (1990) *N Engl J Med* 323, 236-241）。

また、TNF- α に対する抗体は、病態モデル動物において有効性が示されている（Yamada T. et al. (1994) *Circulation* 89, 846-851）。これらの知見から、過剰なTNF- α の產生は心筋炎、拡張型心筋症や心不全を引き起こし、また悪化させることができがあり、TNF- α の產生もNOと同様に抑制する必要がある。

また、インターロイキン(IL)-1 β も急性心筋炎患者の血中で著しく増加しており、病態モデル動物においても慢性期の心筋におけるIL-1 β 発現量と心/体重比および心臓組織の纖維化の程度は良い相関を示していること（Shioi T. et al. (1996) *Circulation* 94, 2930-2937）、動物にIL-1 β を投与することによって心筋症あるいは心筋炎が惹起されること（Lane JR. et al. (1992) *J Exp Med* 175, 1123-1129、特開平10-273445）が報告されており、IL-1 β もこれら疾患の原因の一つと考えられる。

さらに心筋症および心筋炎治療薬として、生存率を改善するとの報告はないが、接着分子であるセレクチンの結合を阻害する抗体も検討されている（特開平10-273445）。

この様にiNOSやTNF- α 、IL-1 β などの炎症性サイトカインおよび接着分子のそれそれは、心筋炎、拡張型心筋症及び心不全の原因であることが示唆されている（Habib FM. et al. (1996) *Lancet* 347, 1151-1155）。しかしながら、それ以外の数多くの炎症メディエーター

PCT/JP00/06364
WO 01/21206
グナルを伝達していくことが知られており、このことが炎症を一層悪化させる原因とも考えられている。このように、炎症においてNF- κ Bの活性化は、疾患の原因および悪化因子として理解されている(Baeuerle PA and Bachwal VR (1997) *Adv Immunol* 65, 111-137)。

NF- κ B阻害剤は、単剤によって、細胞や組織におけるiNOS、TNF- α やIL-1 β の発現を遺伝子レベルで阻害することにより、NO、TNF- α やIL-1 β などの炎症メディエーターの内、2つ以上の産生を一度に抑制することを特徴としており、様々な疾患に対する治療効果が期待されている(Lee JC (1994) *Ann Report Med Chem* 29, 23-5-244)。

例えばNF- κ B阻害作用を有する化合物BAY11-7083は、ラットアジュバント関節炎では効果を示すことが報告されている(Pierce JW, et al. (1997) *J Biol Chem* 272, 21096-21103)。しかし特定疾患を想定した動物モデルにNF- κ B阻害剤を投与して、その効果を調べられた例は極めて少ない。

NF- κ Bは、細胞質から核内へ移行し、ゲノムDNA上の特異塩基配列に結合し、種々の遺伝子の発現に関与するようになる(Blackwell TS and Christman JW (1997) *Annu Rev Cell Mol Biol* 17, 3-9)。

iNOSやTNF- α 、IL-1 β などの炎症性サイトカイン及びPセレクチンなどの接着力分子をコードする遺伝子は、全く異なる遺伝子であるが、そのゲノム遺伝子の発現調節領域には共通してNF- κ Bが結合する領域が認められ、NF- κ Bの活性化がそれらタンパク質の発現に共通して重要であることが明らかになっている(Ghosh S, et al. (1998) *Annu Rev Immunol* 16, 225-260)。

NF- κ Bによって発現調節を受けている遺伝子は、その他にIL-6、IL-8などの炎症性サイトカインや、ICAM-1、VCAM-1、ELAM-1などの細胞接着因子などの免疫炎症反応に関与する蛋白質をコードするものにも多く認められている(Collins T, et al. (1995) *FASEB J* 9, 899-909)。さらに、炎症性サイトカインは、レセプターに結合すると種々の経路によって、NF- κ Bを活性化するシ

NF- κ B阻害剤は、単剤によって、細胞や組織におけるiNOS、TNF- α やIL-1 β の発現を遺伝子レベルで阻害することにより、NO、TNF- α やIL-1 β などの炎症メディエーターの内、2つ以上の産生を一度に抑制することを特徴としており、様々な疾患に対する治療効果が期待されている(Lee JC (1994) *Ann Report Med Chem* 29, 23-5-244)。

例えばNF- κ B阻害作用を有する化合物BAY11-7083は、ラットアジュバント関節炎では効果を示すことが報告されている(Pierce JW, et al. (1997) *J Biol Chem* 272, 21096-21103)。しかし特定疾患を想定した動物モデルにNF- κ B阻害剤を投与して、その効果を調べられた例は極めて少ない。

現在、NF- κ B阻害剤としていくつかの化合物が知られています。例えば、置換ビリミジン誘導体(W09709315号公報、W09709325号公報、J. Med. Chem., 41, 413(1998))、キサンチン誘導体(特開平9-227561号公報)、イソキノリン誘導体(特開平10-87491号公報)等がある。さらに、NF- κ B阻害作用に優れる化合物として、フェニルメチルベンゾキノン誘導体(W09948491号公報)、インダン誘導体(W00005234号公報)が挙げられる。

しかしながら、これらの誘導体の心筋炎、拡張型心筋症や心不全に対する治療または予防作用については、全く知られていない。また、NF- κ B阻害剤を用いた心筋炎、拡張型心筋症や心不全に対する治療または予防作用についても、全く報告がない。さらに、本疾

患の原因と考えられるタンパク質の発現を抑制することに関しては、その内の一つの標的タンパク質に対しても、本阻害剤の効果は全く知られていない。

このように、心筋炎、拡張型心筋症や心不全においては、複数の炎症性物質の過剰産生が認められ、またそれら全てが原因物質として考えられており対処療法はもとより、その根本的療法は存在しない。

発明が解決しようとする課題

本発明は、心筋炎、拡張型心筋症、および炎症性メディエーターが過剰産生する事が原因となる心不全の予防及び治療に有用な医薬を提供するものである。本発明はまた、これら疾患の予防および治療に有用な医薬であって、これらの疾患における生存率の向上、心筋細胞の壊死の抑制、心臓への炎症細胞の浸潤を軽減ないし排除する作用を有する医薬を提供するものである。

発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、驚くべきことにNF- κ B阻害作用を有する化合物が、心筋壊死および心臓の正常組織への炎症細胞の浸潤を抑制することを見いだした。さらに驚くべきことは、生存率をも改善するとの知見を得、本発明を完成するにいたった。

従って本発明は、NF- κ B阻害剤を有効成分とする、心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療剤を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、製造例4で得られた化合物が、NF- κ B阻害作用を有す

ることを示すグラフである。

図2は、NF- κ B阻害剤である製造例4で得られた化合物がウイルス性心筋炎マウスの生存率を改善することを示すグラフである。

図3は、NF- κ B阻害剤である製造例7で得られた化合物がウイルス性心筋炎マウスの生存率を改善することを示すグラフである。

図4は、NF- κ B阻害剤である製造例44で得られた化合物がウイルス性心筋炎マウスの生存率を改善することを示すグラフである。

図5は、NF- κ B阻害剤である製造例7で得られた化合物が、炎症細胞の浸潤、及び心筋壊死を有意に抑制することを示すグラフである。

図6は、NF- κ B阻害剤である製造例7で得られた化合物が、ウイルス性心筋炎マウスにおける心臓内の炎症性タンパク質のmRNAの発現を抑制することを示すグラフである。

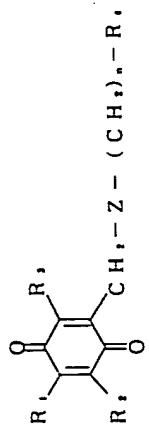
発明の実施の形態

本発明に用いることのできるNF- κ B阻害剤は、当業者であれば一般的に実施できる方法(Breton JJ, et al. (1997) J Pharmacol Exp Ther 282, 459-466)即ち、NF- κ Bの結合コンセンサス配列を用いたゲルシフトアッセイやNF- κ Bの結合コンセンサス配列を含む遺伝子を用いたレポーターアッセイなどを用いることによって、NF- κ Bの活性化に対して阻害を示すことができる物質として選択できる。選択方法としては例えば、後記実施例1の方法が挙げられる。その他、特開平11-266872号公報に記載の方法を使用することができます。

このようにして得られる化合物には、これまでにNF- κ B阻害作用を有していることが報告されている公知の抗酸化剤(Annual reports in medicinal chemistry, 29, 235-244, 1994)、プロテアソ

—ム阻害剤 (Annual reports in medicinal chemistry, 29, 235-244, 1994) 、リソ酸化阻害剤 (Annual reports in medicinal chemistry, 29, 235-244, 1994) 、レセプター認識抗体 (JBC Chatzouris, M. M. L., 269, 14575-14583, 1994) 、NF- κ B 阻害剤として知られている化合物、例えば、ハイメニアルディシン (Breton J. J. et al., 1997) J Pharmacol Exp Ther 282, 459-466) 、置換ビリミン誘導体 (W09709315 号公報、W09709325 号公報、J. Med. Chem., 41, 413(1998)) 、キサンチン誘導体 (特開平9-227561号公報) 、イソキノリン誘導体 (特開平10-87491号公報) のほか、フェニルメチルベンゾキノン誘導体 (W09948491 号公報) 、インダン誘導体 (W0005234 号公報) が含まれる。

フェニルメチルベンゾキノン誘導体の具体的な例示としては、次の一般式 (1) :



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は各々独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基または炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基であり； R_4 は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエスチル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり； Z は、

—ム阻害剤または炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基を示し、アル式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は各々独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基または炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基であり；

キル基の好ましい例としてはメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*tert*-ベンチルなど、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、*tert*-ベンチルなど、*tert*-ブチル、シクロブチル、シクロヘキシルなどの飽和脂環式炭化水素基およびシクロプロピルメチル、シクロブロピルエチル、シクロブチルメチル等の飽和脂環式炭化水素-脂肪族炭化水素基などがあげられ、またアルコキシ基としてはこれらのオキシ基があげられる。好ましい例としては、R₁およびR₂、としては水素原子、メチル基またはメトキシ基があげられ、また、R₃として水素原子またはメチル基があげられる。

また、R₁は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステルもしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示し、アルキル基の好ましい例としてはR₁、R₂、およびR₃、について前記したものがあげられ、また、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基の好ましい例としては、基-COOH、(式中、R₁、R₂は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基を示す)、基-CO-NR₁、R₂、(式中、R₁およびR₂は各自独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、またはヘテロアリール-炭素数1～3のアルキル基を示すか、あるいはR₁およびR₂はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、更に窒素原子、硫酸原子、硫酸原子を含んでいてもよい異項環基を示す)または

は基-CO-NR₁、R₂、(式中、R₁およびR₂はそれらが結合している窒素原子と一緒になつて、置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～10員合窒素複素環基を示し、これらはその環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよい)があげられる。

具体例として、R₁の炭素数1～8のアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、3-メチルブチル、ベンチル、1-エチルブチル、イソベンチル、ネオベンチル、*tert*-ベンチル、1、3-ジメチルブチル、1-メチルヘキシル、3、3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルベンチル、3-メチルベンチル、ヘキシル、ヘプチル、1-メチルヘブチルなどの炭素数1～8の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどの飽和脂環式炭化水素基およびシクロプロピルメチル、シクロブロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチルメチルなどの飽和脂環式炭化水素-脂肪族炭化水素基等があげられる。炭素数7～11のアラルキル基の具体例としてはベンジル、フェニル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルベンチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等があげられる。

上記のアルキル基、フェニル基およびアラルキル基は、その鎮上または鎮上に例えば、水酸基；アルヒド基；カルボキシル基；カルバモイル基；アミノ基；ニトリル基；シアノ基；塩素原子、フッ素原子のようなハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、

イソプロピル基のような好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルキル基またはこれらのハロゲン化基もしくはヒドロキシ置換基およびアルコキシアルキル基；フェニル基、ナフチル基のようなくは炭素数 6 ~ 10 のアリール基またはこれらハロゲン化基；ベンジル基、フェニチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、アチルオキシ基のようなくは炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基のような環状アセタール基；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルカルボニル基のようなくは炭素数 2 ~ 6 のアルキル基およびフェノキシ基；メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基のようなくは炭素数 7 ~ 11 のアリールカルボニル基；メントカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基のようなくは炭素数 2 ~ 6 のアルキルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基の様な好ましくは炭素数 8 ~ 12 のアラルキルオキシカルボニル基およびフェノキシカルボニル基；メチル基、エチル基、プロピル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基；メントカルボニル基、プロピルカルボニル基、ベンジル基、フェニチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数 7 ~ 11 のアリールカルボニル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基およびフェニル基のようなくは炭素数 2 ~ 6 のアルキルカルボニル基等から選ばれた置換基の 1 個、あるいは同一又は異なる 2 個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基、又は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 8 頁のヘテロ環、例えばビロリジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン等の環状アミノ基を有するカルバモイル基；等から選ばれた 1 ~ 2 個の置換基またはこれら置換基の組合せによる置換基で置換されていてもよい。

また、R₁ や R₂ の置換されてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基として R₁ について前記したものと同様のも

せで置換されたアミノ基；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含むする 5 ~ 10 頁單環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和の複素環、たとえば、ビロール、フラン、チオフェン、ビラン、イソンドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾビラン、ビラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ビリジン、キノリン、イソキノリン、ビリジン、ビラジン、シンノリン、フタジン、キナツリン、キノキサリンおよびこれらが部分的にあるいは完全に飽和している環の基；メチル基、エチル基、アロビル基、イソアロビル基のようなくは炭素数 1 ~ 4 のアルキル基や、ベンジル基、フェニチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数 7 ~ 11 のアラルキルカルボニル基、エチルカルボニル基、エチルカルボニル基、アロビルカルボニル基、アロビルカルボニルカルボニル基のようなくは炭素数 2 ~ 6 のアルキルカルボニル基、ベンゾイル基のようなくは炭素数 7 ~ 11 のアリールカルボニル基等から選ばれた置換基の 1 個、あるいは同一又は異なる 2 個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基、又は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 8 頁のヘテロ環、例えばビロリジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン等の環状アミノ基を有するカルバモイル基；等から選ばれた 1 ~ 2 個の置換基またはこれら置換基の組合せによる置換基で置換されていてもよい。

また、R₁ や R₂ の置換されてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基として R₁ について前記したものと同様のも

のがあげられる。また、炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基の炭化水素環の具体例としては、インデン、イソダン、ナフタレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタジン等があげられる。また、複素環基の複素環の具体例としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する5～10員環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和の複素環、たとえば、ビロール、フラン、チオフエン、ビラン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンソビラン、ビラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリシン、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、シノリン、フタラジン、キナソリン、キノキサン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロキノリンなどの及びこれらが部分的にあるいは完全に飽和している環等があげられる。

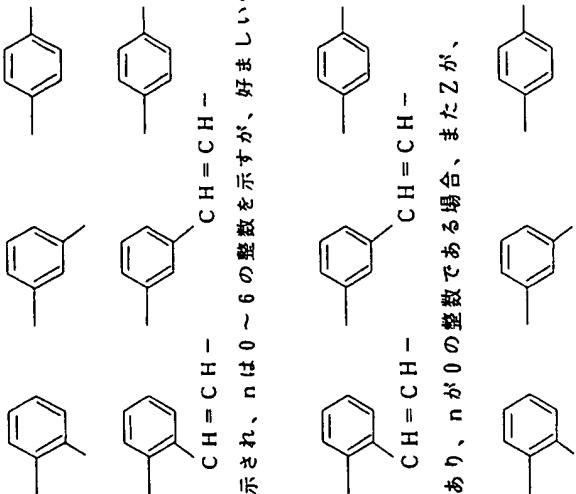
ヘテロアリール-炭素数1～3のアルキル基としては例えば、2-ビリジルメチル基、3-ビリジルメチル基、4-ビリジルメチル基、2-ビリミジルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、2-ビリジルエチル基、3-ビリジルエチル基、4-ビリジルエチル基、1-(2-ビリジル)エチル基、1-(3-ビリジル)エチル基、1-(4-ビリジル)エチル基などがあげられ、これらもR₁について前記したものと同様の置換基でその鎖上または鎖上まで置換され

ていてもよい。

また、R₁およびR₂のそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい異

項環基または置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～10員含窒素複素環基の好ましい具体例としては、例えは、モルフォリノ、チオモルフォリノ、ビロリジノ、ビペリジノ、ホモビペリジノ、ビペラジノ、ホモビペラジノ等があげられる。これらは、その鎖上または環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよく、また鎖上もしくは環上の炭素原子もしくは窒素原子にはR₁について前記したもとの同様の置換基で置換されていてもよい。

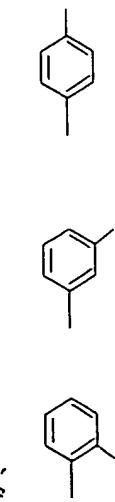
Zは、



で示され、nは0～6の整数を示すが、好ましい例としては、Zが

であり、nが0～3の整数である場合があげられる。
特に好ましくは、R₁およびR₂がメチル基またはメトキシ基で

あり；R₁ がメチル基であり；R' がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、例えば、基-CO NR₂ R₃ であって、R₂ およびR₃ がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～10員含窒素複素環基であり、具体的にはモルフォリノ、チオモルフォリノ、ビロリジノ、ビペリジノ、ホモビペリジノ、ビペラジノ、ホモビペラジノ、あるいはR₁ およびR₂ が各々独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、具体的にはイソプロピルアミノであり；



であり；nは0、1、2または3の整数である場合があげられる。好ましい具体的化合物としては、下記の化合物があげられる。

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] モルフオリン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフオリン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフオリンS-オキシド、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフオリン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] アクリロイル] チオモルフオリン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] アクリロイル] チオモルフオリン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] アクリロイル] ビベリ

ルフオリンS-ジオキシド、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] ビベリジン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] ジメチルアミン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソプロピルアミン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] エタノールアミン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] ベンゾキノン-2-アルミニン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] ベンゾキノン-2-アルミニン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] フェニルアミン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] フェニルアミン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] アクリロイル] モルフオリン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] アクリロイル] チオモルフオリン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] アクリロイル] チオモルフオリン、
16
17

ジン、
 N—[3—(4—(5, 6—ジメトキシ—3—メチル—1, 4—
 ベンゾキノン—2—イルメチル) フェニル) アクリロイル] ジメチ
 ルアミン、
 N—[3—(4—(5, 6—ジメトキシ—3—メチル—1, 4—
 ベンゾキノン—2—イルメチル) フェニル) アクリロイル] イソブ
 ロビルアミン、
 N—[3—(4—(5, 6—ジメトキシ—3—メチル—1, 4—
 ベンゾキノン—2—イルメチル) フェニル) アクリロイル] エタノ
 ールアミン、
 N—[3—(4—(5, 6—ジメトキシ—3—メチル—1, 4—
 ベンゾキノン—2—イルメチル) フェニル) アクリロイル] ベンジ
 ルアミン、
 N—[3—(4—(5, 6—ジメトキシ—3—メチル—1, 4—
 ベンゾキノン—2—イルメチル) フェニル) アクリロイル] フェニ
 チルアミン、
 3—[4—(5, 6—ジメトキシ—3—メチル—1, 4—ベンゾ
 キノン—2—イルメチル) フェニル] プロピオニ酸、
 3—[4—(5, 6—ジメトキシ—3—メチル—1, 4—ベンゾ
 キノン—2—イルメチル) フェニル] アクリル酸、
 2, 3—ジメトキシ—6—ベンジル—5—メチル—1, 4—ベ
 ソキノン、
 3—[4—(5, 6—ジメトキシ—3—メチル—1, 4—ベンゾ
 キノン—2—イルメチル) フェニル] プロパンール、
 3—[3—(5, 6—ジメトキシ—3—メチル—1, 4—ベンゾ
 キノン—2—イルメチル) フェニル] プロピオニ酸、
 3—[3—(5, 6—ジメトキシ—3—メチル—1, 4—ベンゾ
 キノン—2—イルメチル) フェニル] プロピオニル] ピベリ
 1, 8
 1, 9

ジン、
 N-[3-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]フェニル]アクリロイル]モルフォリン、
 ルフオリン、
 N-[3-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]フェニル]アクリロイル]モルフォリン、
 ノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]モルフォリン、
 N-[3-[3-(3-(3-(5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]フェニル]プロピオニル]イソブロビルアミン、
 N-[3-[3-(3-(5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]フェニル]ビペリジン、
 N-[3-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]フェニル]アクリル酸、
 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、
 N-[3-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]フェニル]アクリロイル]モルフォリン、
 ロビルアミン、
 N-[3-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]フェニル]アクリロイル]アクリロイル]モルフォリン、
 キノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、
 N-[3-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]フェニル]アクリロイル]モルフォリン、
 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ビペリジン、
 N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]アクリロイル]モルフォリン、
 ルフオリン、
 N-[3-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]フェニル]アクリロイル]モルフォリン、
 ロビルアミン、
 N-[3-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]フェニル]アクリロイル]モルフォリン、
 ルフオリン、
 N-[3-[4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソブロビルアミン、

ロビルアミン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-D,

)-2-(メトキシメチル)ピリジン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソニコタミド、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-

メチルビペリジン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-2-

メチルビペリジン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-3-

メチルビペリジン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-

メトキシアニリン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-2-

ヒドロキシアニリン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-3,

4-ジメトキシアニリン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-D,

L-アラニノール、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-D,

L-ビペコリン酸エチルエステル、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-L-

プロリンアミド、
4-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]アミノ

フェニルアセトニトリル、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-

ベンチルアミン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]- (S)

-(-)-1-フェニルエチルアミン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]- (R)

-(+)-1-フェニルエチルアミン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-1.

3-ジメチルブチルアミン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]シクロ

ヘプチルアミン、
N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-3,

2,3

5-ジメチルビペリジン、

1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-

エトキシカルボニルビペリジン、

1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-

フェニルビペラジン、

1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-

ヒドロキシ-4-フェニルビペリジン、

1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-

(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジン、

1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-

(2-メトキシフェニル)ビペラジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-6,

7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

4-アセチル-4-フェニル-1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ビペリジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

ミルアン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]シクロヘキシルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-

ヒドロキシアニリン、

4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]モルフォリン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]イソブロビルアミン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]ビペリジン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]チオモルフォリン、

3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]イソブロビルアミン、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]ビペリジン、

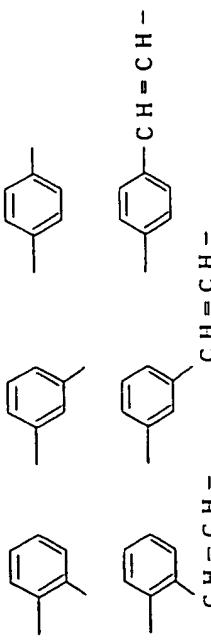
N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]モルフォリン、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]チオモルフォリン、

4 - [4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] - n - 酢酸、
 N - [4 - [4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] モルフォリン、
 N - [4 - [4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] チオモルフォリン、
 N - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニルアセチル] モルフォリン、
 N - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニルアセチル] モルフォリン、
 N - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニルアセチル] モルフォリン、
 N - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニルアセチル] モルフォリン、
 N - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニルアセチル] モルフォリン、
 N - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニルアセチル] モルフォリン、
 N - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] ビペリジン、
 N - [4 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] ビペリジン、
 N - [4 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] チオモル
 フォリン、
 N - [4 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] モルフォ
 リン、及び
 N - [4 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] イソブロ
 ピルアミン。
 N - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] チオモル
 フォリン、
 N - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] モルフォ
 リン、
 N - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] イソブロ
 ピルアミン。

本発明の有効成分として用いられる一般式(1)で示されるベンゾキノン誘導体は、特開昭62-286949号公報またはChem. P
 han. Bull., 44(1), 139-144 (1996)に記載の方法およびこれらに
 基じた方法に従って製造できる。

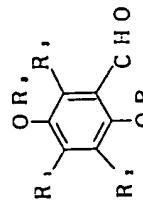
また、一般式 (I)において、R₁およびR₂は水素原子、メチル基またはメトキシ基；R₃が水素原子またはメチル基；R₄はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基；Zが



(式中Xは臭素原子または塩素原子を表わす)で表わされるベンゾキノン誘導体は、下記の合成功によっても製造が可能である。

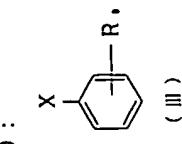
方法1.

一般式 (IV) :



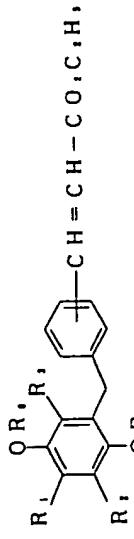
(II)

(式中、R₁、R₂、R₃は前記定義の通りであり、R₄は炭素数1～5のアルキル基を表わす)で表わされるアルデヒドに一般式 (III) :

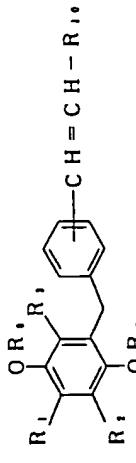


(式中R₁、R₂、R₃は前記定義の通りである)で表わされるアルデヒドとする。このアルデヒドにトリエチルホスホノ

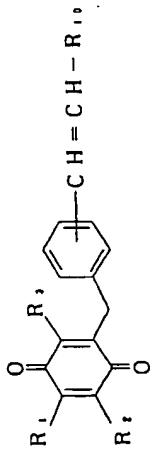
アセテートのヴィティヒ (Wittig) 試薬を作用させ、さらにトリメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート (以下 TMS OTf と略す) などの酸触媒の存在下でトリエチルシリランなどの還元剤を用いて還元反応を行うことにより一般式 (VI) :



(式中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 は前記定義の通りである) で表わされる化合物を得ることができる。化合物 (VI) を通常用いられる方法で加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式 (VII) :



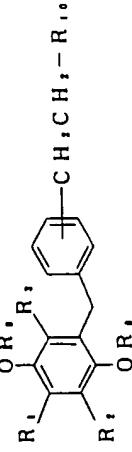
(式中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 は前記定義の通りで、 R_{10} はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表わす) で表わされる化合物とする。続いて化合物 (VII) を CAN で酸化することにより一般式 (Ia) :



(式中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 および R_{10} は前記定義の通りである) で表わされる本発明の有効成分として用いられる化合物を得ることができる。また、式 (Ia) 中の R_{10} がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応によりエステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

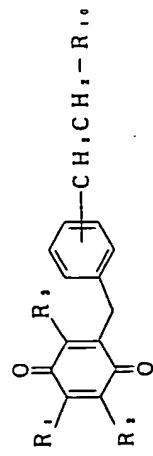
方法 2.

前記の方法で得た一般式 (VI) で表わされる化合物を通常の方法により接触還元した後、加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式 (VIII) :

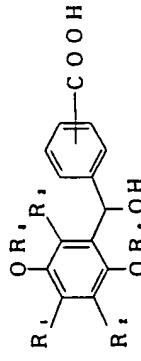


(VIII)

(式中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 および R_{10} は前記定義の通りである) で表わされる化合物とする。続いて化合物 (VIII) を CAN で酸化することにより一般式 (Ib) :

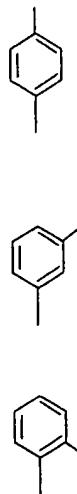


(式中 R₁, R₂, R₃, R₄ および R₅ は前記定義のとおりである)
で表されるアルデヒドを、過マンガン酸カリウム、酸化銀、活性二酸化マンガン、あるいはニクロム酸ヒリジニウム等の酸化剤、好ましくは、水酸化ナトリウム水溶液中で酸化銀を用いて酸化することにより一般式 (IX) :



また、式 (Ib) 中の R₁ がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応によりエステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

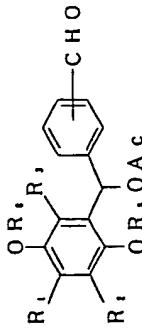
一般式 (I) において、R₁ および R₂ が水素原子、メチル基またはメトキシ基；R₃ が水素原子またはメチル基；R₄ はエチル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基；Z が



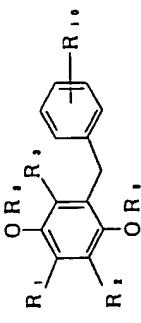
；n が 0 の整数で表されるベンゾキノノン誘導体は、下記の合成法によっても製造が可能である。

方法 3.

前記の方法で得た一般式 (V) :

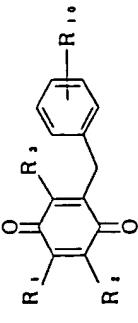


(式中 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ は前記定義のとおりである)
で表される化合物を得ることができます。化合物 (X) はさらにエステル化またはアミド化反応により一般式 (XI) :



(X I)

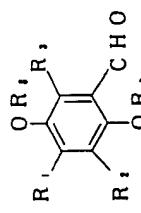
(式中 R₁、R₂、R₃、R₄ は前記定義のとおりで、R₁₀ はエステル化またはアミド化されいてもよいカルボキシル基を表す) で表される化合物 (X I) を CAN で酸化することにより一般式 (I c) :



(式中 R₁、R₂、R₃、R₄ は前記定義のとおりである) で表される本発明の有効成分として用いられる化合物を得ることができる。また、式 (I c) において R₁ がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エスチルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

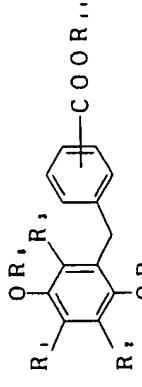
方法 4.

一般式 (II) :

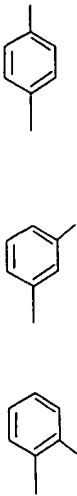
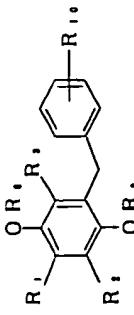


(X II)

(式中 R₁ はメチル基、エチル基等のアルキル基を表す) で表されるヨード安息香酸エステルを塩化亜鉛と、メチルリチウム、ナ-ブチルリチウムあるいはテープチルリチウム等のアルキルリチウム試薬の存在下反応させることにより、一般式 (X III) :



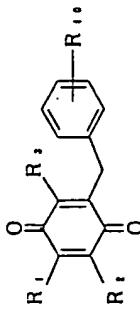
(式中 R₁、R₂、R₃、R₄ は前記定義のとおりである) で表されるエステル体を得ることができる。このエステル体は、前記と同様の方法で還元後、通常用いられる方法で加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより、一般式 (X I) :



; n が 1 あるいは 3 の整数で表されるベンゾキノノン誘導体は、下記の合成法によつても製造が可能である。

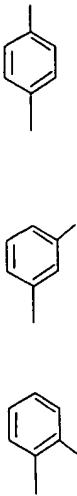
(XII)

(式中 R₁, R₂, R, および R₃ は前記定義のとおりで、R₁₀ はエスチル化またはアミド化されいてもよいカルボキシル基を表す) で表される化合物 (XII) を CAN で酸化することにより一般式 (Ic) :



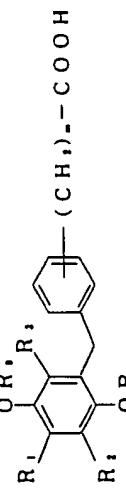
(Ic)

(式中 R₁, R₂, R, および R₃ は前記定義のとおりである) で表される本発明の有効成分として用いられる化合物を得ることができる。また、式 (Ic) において R₁ がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。
一般式 (I) において、R₁ および R₂ が水素原子、メル基またはメトキシ基；R₃ が水素原子またはメル基；R₄ はエスチル化またはアミド化されいてもよいカルボキシル基；Z が



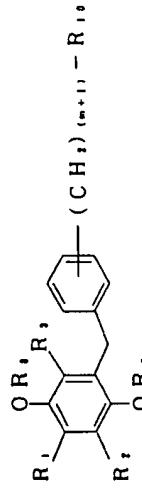
方法 5.

前記の方法で得た一般式 (XIV) :



(XIV)

(式中 R₁, R₂, R, および R₃ は前記定義のとおりで、m は 0 あるいは 2 の整数を表す) で表されるカルボン酸を、塩化オキサリルあるいは塩化チオニルと反応させて酸塩化物とした後、過剰のジアソメタンと反応させて、対応するジアソメチルケトン体へと変換する。次に、ジアソメチルケトンを酸化銀あるいは酢酸銀などの銀塩触媒の存在下、各種溶媒中で Wolff 転位反応を行うことにより、一般式 (XV) :

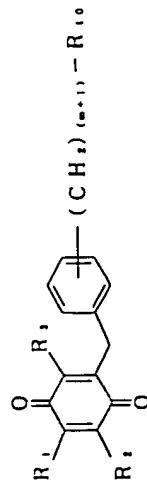


(XV)

(式中 R₁, R₂, R, および R₃ は前記定義のとおりで、m は

0あるいは2の整数を表わし、R₁はエステル化またはアミド化されてもよいカルボキシル基をあらわす)で表される、炭素鎖が一員素增加したカルボン酸誘導体を得ることができる。この転位反応において、反応溶媒として水、アルコール、アミンを使い分けることにより、カルボン酸、エステル、アミドを合成することができます。

統いて化合物(XV)をCANで酸化することにより、一般式(1d)：

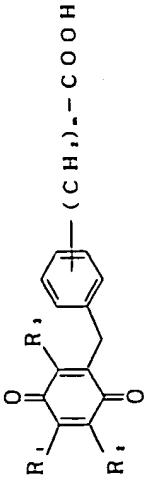


(1d)

(式中R₁、R₂、R₃、R₄およびmは前記定義のとおりである)で表される本発明の有効成分として用いられる化合物を得ることができる。また、式(1d)においてR₁がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

方法6.

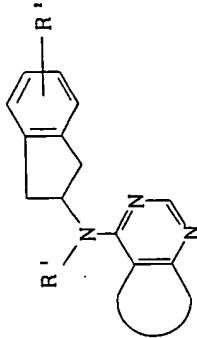
前記一般式(XIV)で表される化合物の代わりに、一般式(XVI)：



(XVI)

(式中R₁、R₂、R₃、R₄およびmは前記定義のとおりである)で表されるカルボン酸を原料とし、方法5と同様にしても、一般式(1d)で表される増炭したカルボン酸誘導体を得ることができる。前記方法5または6を用いることにより、mが4、5および6の整数で示される、さらにメチレン鎖が伸長したベンゾキノン誘導体を製造することが可能である。

また、インダン誘導体の具体的な例としては、次の一般式(XVI)：



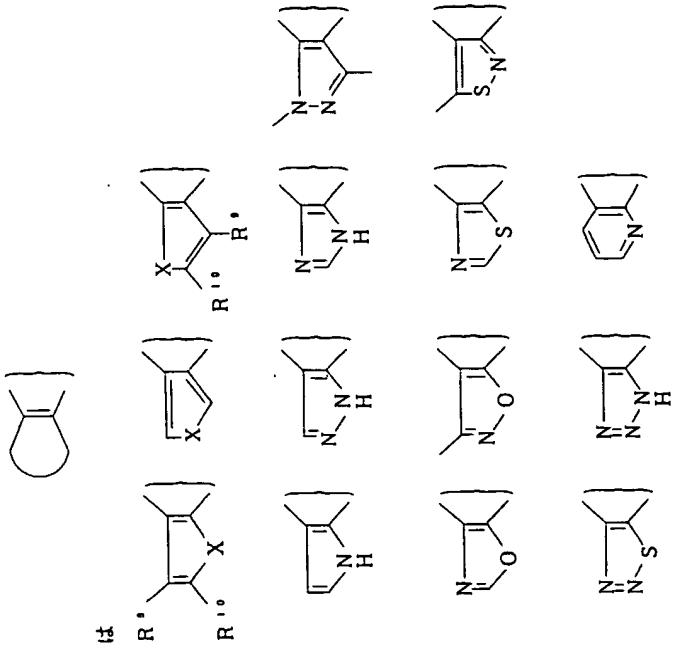
(式中、R¹は水素原子あるいは炭素数1～4のアルキル基を表わし、そしてR²は水素原子、

－OR³基〔基中、R³は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいカル基、置換されていてもよいフェニル基、置換された部分飽和の炭化水素環、置換された炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、又は－(CH₂)_nA基(nは0、または1、2もしくは3の整数)を示し、そしてAはヘテロ環を示す〕、

－OCOR⁴基〔基中、R⁴は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換された部分飽和の炭化水素環、又は－(CH₂)_nA基(nは0、または1、2もしくは3の整数)を示す〕、

換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又はー(CH_n)_nA基(nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す]、
 -COOR'基[基中、R'は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又はー(CH_n)_nA基(nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、Aはヘテロ環を示す)を示す]、
 -CONR'基[基中、R'およびR'は同一あるいは異なるは異なって、水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又はー(CH_n)_nA基(nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示し、あるいはR'およびR'はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す]、あるいはーCH=CHR'基(基中、R'は炭素数1～4のアルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す)を表わし、

(式中、R'およびR'¹⁰は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいカルボキシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は置換されていてもよいヘテロ環を示し、あるいはR'およびR'¹⁰は一緒になって





を示し、Xは酸素原子又は硫黄原子を示す）から成る群から選ばれるいざれか1つの骨格を表わす）
で表わされるインダン誘導体、その薬理学的に許容される塩が挙げられる。

また、薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸またはマレイン酸、フマル酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アシビン酸、バルミチン酸、タンニン酸等の有機酸、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属のような無機金属、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、あるいはアンモニウム等の有機アミンとの塩をあげることができる。

式中、R¹は水素原子あるいは炭素数1～4のアルキル基を表わし、アルキル基の好ましい例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等炭素数1～4の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基、シクロプロピル、シクロブチル等の飽和脂環式炭化水素基、シクロプロピルメチル基等があげられる。好ましい例としては、R¹は水素原子、メチル基またはエチル基があげられる。

また、R²は水素原子、-OR¹基〔基中、R¹は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアルキル基、又は-(CH₂)_nA基（nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す〕、

-COOR¹基〔基中、R¹は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアルキル基、又は-(CH₂)_nA基（nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す〕、

-CONR¹R²基〔基中、R¹およびR²は同一あるいは異なるて、水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアルキル基、又は-(CH₂)_nA基（nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す〕を示し、あるいはR¹およびR²はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す〕、あるいは

-CHR¹基〔基中、R¹は炭素数1～4のアルキル基、または置換されていてもよいフェニル基を示す〕があげられる。

具体例として、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の炭素数1～3

～7のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、tert-ベンチル、ヘキシル、3、3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルベンチル、3-メチルベンチル、4-メチルベンチル、ヘプチル等炭素数1～7の直鎖または分岐鎖の飽和脂族炭水素基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の飽和脂環式炭水素基、シクロプロピルメチル、シクロブロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロベンチルメチル、シクロヘキルメチル等の飽和脂環式烷化水素-脂肪族烷化水素基等があげられる。

炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環としては、インデン、インダン、ナフタレン、1、2-ジヒドロナフタレン、1、2、3、4-テトラヒドロナフタレン等があげられる。炭素数7～11のアルキル基としては、ベンジル、フェニチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルベンチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等があげられる。

フェニル基、炭素数9～11のアルキル基は、その環上に例えば、

水酸基；

カルボキシル基；

アミノ基；

塩素原子、フッ素原子のようなハロゲン原子；

メチル基、エチル基、プロピル基のような好ましくは炭素数1～4のアルキル基；

ベンジル基、フェニチル基、3-フェニル基、3-アルキル基およびフェニル基；

メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基の好ましくは炭素数1～4のアルキルオキシ基；

ベンジルオキシ基、フェニチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基の好ましくは炭素数7～11のアルキルオキシ基およびフェノキシ基；

メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基の好ましくは炭素数2～5のアルキルオキシカルボニル基；

ベンジルオキシカルボニル基、フェニチルオキシカルボニル基、3-フェニルプロピルオキシカルボニル基の好ましくは炭素数8～12のアルキルオキシカルボニル基およびフェノキシカルボニル基；

メチル基、エチル基、プロピル基の好ましくは炭素数1～4のアルキル基や、ベンジル基、3-フェニルプロピル基の好ましくは炭素数7～11のアルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の1個、あるいは同一または異なる2個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基；あるいはメチル基、エチル基、プロピル基の好ましくは炭素数1～4のアルキル基や、ベンジル基、3-フェニルプロピル基の好ましくは炭素数7～11のアルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の1個、あるいは同一又は異なる2個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基、又は窒素原子、

酸素原子および硫黄原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～8員のヘテロ環、例えばビロリジン、ビペリン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン等の環状アミノ基を有する。

するカルバモイル基：

等から選ばれた1～2個の置換基で置換されていてもよい。

Aで示されるヘテロ環としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する5～10員單環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和のヘテロ環、たとえば、ピロール、フラン、チオフラン、ビラン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフラン、ベンソビラン、ビラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ビリジン、キノリン、イソキノリン、ビリダン、ビリミジン、ビラジン、シノリン、フラジン、キナツリジン、キノキサリンおよびこれらが部分的にあるいは完全に飽和している環等があげられる。

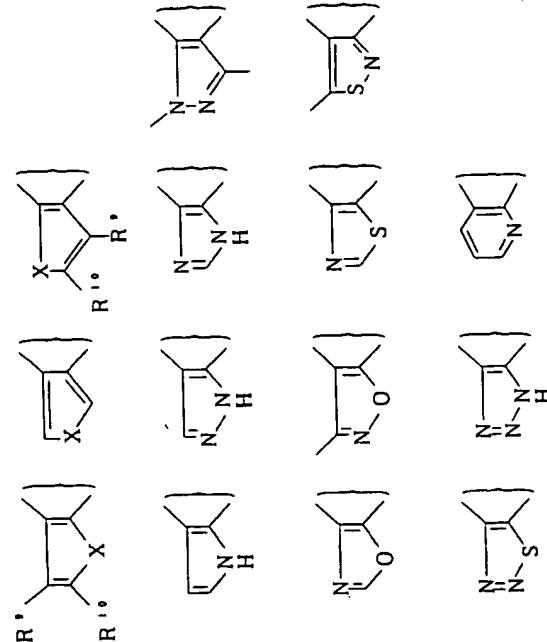
R'およびR¹がそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環の好ましい具體例としては、好ましくは5～8員のヘテロ環、例えば、ピロリジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモビペリジン、ビペラジン、ホモビペラジン等があげられる。

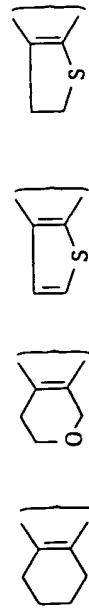
R'の換素数1～4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基の置換基としては、R'、R¹、R²、R³、およびR⁴について前記したものがあげられる。

(式中、R'およびR¹は同一又は異なって、水素原子、ハログン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニル基、又は置換されていてもよいヘテロ環を示し、あるいはR'およびR¹は一緒になって



は、





を示し、そしてXは酸素原子あるいは硫黄原子を示す)があげられる。

R' およびR¹¹のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等があげられる。
置換されていてもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基の他、メチル基、エチル基、プロピル基のようないい好ましくは炭素数1～4のアルキル基や、ベンジル基の様な好ましくは炭素数7～11のアルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の1個、あるいは、同一または異なる2個の組み合わせで置換されたアミノ基、あるいは、塩素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～8員のヘテロ環、例えば、ビロリジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン等の環状アミノ基等があげられる。

エスチル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基としては、カルボキシル基の他、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基のようないい好ましくは炭素数2～5のアルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基のようないい好ましくは炭素数8～12のアラルキルオキシカルボニル基およびフェニカルボニル基、アミノ基の他、メチル基、エチル基、プロピル基のようないい好ましくは炭素数1～4のアルキル基や、ベンジル基のようないい好ましくは炭素数7～11のアルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の1個、あるいは、同一または異なる2個の組み合わせで置換されたアミノ基、あるいは、酸素原子、硫黄原子および硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ

原子を含んでいてもよい5～8員のヘテロ環、例えば、ビロリジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン等の環状アミノ基を有するカルバモイル基等があげられる。
炭素数1～4のアルキル基としては、R' について前記したものがあげられる。

炭素数1～4のアルキルオキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基等があげられる。

置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数7～11のアルキル基としては、R'、R¹、R²、R³、R⁴、およびR¹¹について前記したものがあげられる。

置換されていてもよいヘテロ環としては、Aについて前記したものがあげられ、これらはさらに環上に例えば、R' およびR¹¹について前記した、ハログン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルキルオキシ基等の置換基を有していてもよく、例えば1、フラン、チオフェン、3-メチルピリジン等があげられる。

インダン誘導体の好ましい化合物としては、R' が水素原子を示すインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。また、R' が-O-R' 基〔基中、R' は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアルキル基、または-(CH_n)nA基(nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す〕を示す前記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

また、R' が-O-C(=O)-R' 基〔基中、R' は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい

いてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアルキル基、又は $(CH_2)_nA$ 基(n は0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す前記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

また、R'が-COO R' 基〔基中、R'は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されてもよい炭素数7～11のアルキル基、又は $(CH_2)_nA$ 基(n は0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す〕を示す上記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

さらに、R'が-CONR $\cdot R'$ 基〔基中、R \cdot およびR'は同一あるいは異なる、水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアルキル基、又は $-(CH_2)_nA$ 基(n は0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示し、あるいはR'およびR'はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す〕を示す上記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

さらに、R'が-CH=CHR \cdot 基〔基中、R \cdot は炭素数1～4のアルキル基、又は置換されてもよいフェニル基を示す〕を示す上記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

特に好ましい具体的な化合物としては、下記の化合物が挙げられる。

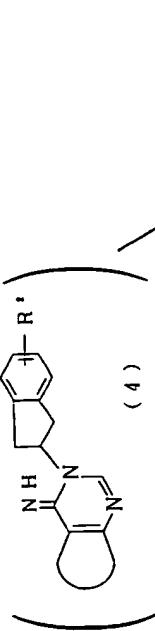
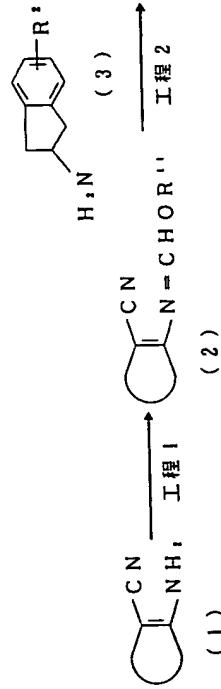
- 4-(2-インダニルアルアミノ)-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン、
- 4-(2-インダニルアルアミノ)チエノ[3,4-d]ビリミジン、
- 4-(2-インダニルアルアミノ)-7-メチルチエノ[3,2-d]ビリミジン、
- 4-(2-インダニルアルアミノ)ヒロロ[2,3-d]ビリミジン、
- 4-(2-インダニルアルアミノ)チエノ[2,3-d]ビリミジン、
- 4-(2-インダニルアルアミノ)フロ[2,3-d]ビリミジン、
- 4-(2-インダニルアルアミノ)ピラゾロ[3,4-d]ビリミジン、
- 7-(2-インダニルアルアミノ)-6-トリアゾロ[4,5-d]ビリミジン、
- 7-(2-インダニルアルアミノ)オキサゾロ[5,4-d]ビリミジン、
- 3-メチル-4-(2-インダニルアルアミノ)イソキサゾロ[5,4-d]ビリミジン、
- 7-(2-インダニルアルアミノ)チアゾロ[5,4-d]ビリミジン、
- 2-(2-インダニルアルアミノ)-1-チア-2,3,5,7-テトラサイアン、
- 6-(2-インダニルアルアミノ)-7-メチルイソチアゾロ[3,4-d]ビリミジン、
- 7-(2-インダニルアルアミノ)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ビリミジン、
- 4-(2-インダニルアルアミノ)ピリド[2,3-d]ビリミジン、
- 4-[N-(2-インダニル)-N-メチルアミノ]-5-メチル

チエノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(2-イソダニルアミノ)-5-フェニルチエノ [2, 3-d]
) ピリミジン、
 4-(2-イソダニルアミノ)-5-(2-チエニル)チエノ [2,
 , 3-d] ピリミジン、
 5-(2-フリル)-4-(2-イソダニルアミノ)チエノ [2,
 3-d] ピリミジン、
 4-(2-イソダニルアミノ)-5, 6-ジメチルチエノ [2, 3
 -d] ピリミジン、
 4-(5-メトキシイソダニル-2-イル)アミノ-5-メチルチエ
 ノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(4-メトキシカルボニルイソダニル-2-イル)アミノ-5-
 メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(5-アセトキシイソダニル-2-イル)アミノ-5-メチルチ
 エノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(5-ペンゾイルオキシイソダニル-2-イル)アミノ-5-メ
 チルチエノ [2, 3-d] ピリミジン、
 6-(2-イソダニルアミノ)ブリン、及び
 4-(2-イソダニルアミノ)チエノ [3, 2-d] ピリミジン。
 本発明の有効成分として用いられる一般式(XVII)で示されるイ
 ソダニン誘導体は、例えば、特開平5-310743号公報、特開平5-310748
 号公報、J. Am. Chem. Soc., 76, 6073(1954)、J. Am. Chem. Soc.
 .. 78, 784(1956)、J. Am. Chem. Soc., 88, 3829(1966)、J. Org
 . Chem., 26, 4961(1961)、J. Org. Chem., 29, 2116(1964)、Ch
 em. Pharm. Bull., 16, 750(1968)、J. Chem. Soc. (C), 1856(196
 7)、Angew. Chem., internat. Edit., 6, 83(1967)、Arch. Pharm.
 Ber. Dtsch. Pharm. Ges., 301, 611(1968)、J. Med. Chem., 31,
 454(1988)、J. Heterocyclic Chem., 30, 509(1993)などに記載の
 方法およびこれらに準じた方法により製造することができる。

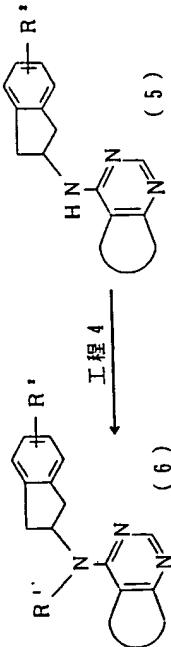
一步棋

一般式 (XVII) で示されるインダン誘導体は、例えば、反応工程式に示す方法によって製造することができます。

反腐工程



工組 3



WO 01/21206

あるいはエチルを表わす)が得られる(工程1)。この反応は、場合によつては無水酢酸の存在下で行われる。イミノエーテル(2)(R¹は炭素数1~4のアルキル基、好ましくはメチルあるいはエチルを表わす)は、式(3)(R¹は一般式(XVII)と同じ意味を表わす)で表わされるアミノインダン誘導体あるいはそれらの塩と塩基性条件下反応すると、イミン体(4)を経て工程3に示すジムロート転位により、式(5)(R¹は一般式(XVII)と同じ意味を表わす)のインダン誘導体を与える。反応温度は80℃~140℃が好

また、イミノエーテル（2）を単離することなく、無溶媒で以下の工程2、工程3を行い、式（5）（R'は一般式（XVI）と同じ意味を表わす）のインダン誘導体を製造することもできる。

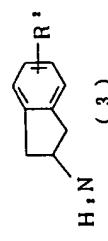
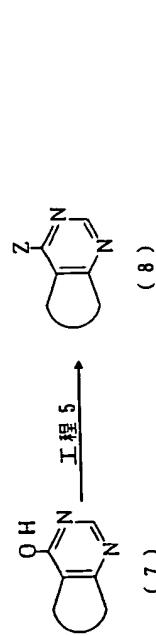
こうして得られた式（5）（R'は一般式（XVII）と同じ意味を表さない）のインダン誘導体のアミノ基をアルキル化することによって式（6）（R'は炭素数1～4のアルキル基、及びR'は一般式（XVIII）と同じ意味を表わす）で表わされるインダン誘導体を製造することができる（工程4）。アルキル化の方法としては、ハロゲン化アルキル、アルキルスルホン酸エステル、およびアルキル硫酸ナトリウム等の還元剤の存在下、対応するアルデヒドおよびケトンとトリウム等の還元剤との反応によるアルキル化法等が適応できる。

方達2

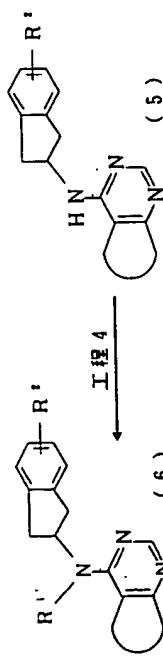
誘導体は、反応式 2 に示す方法によっても合成することができる。

まず、アミノニトリル(1)をオルトキ酸トリメチル、オルトキ酸トリエチル等のオルトエステルと縮合することによりイミノエーテル(2)(R¹は炭素数1~4のアルキル基、好ましくはメチル)

反応工程式2



工程 6



工程 4

まず、式(7)で表わされる4-ヒドロキシピリミジン誘導体から、式(8)(式中、Zは脱離基、好ましくは塩素原子又はメチルチオ基を表わす)で表わされる4位置換体を合成する(工程5)。例えば、Zが塩素原子である式(8)で示される化合物は、式(7)をオキシ塩化リンあるいは塩化チオニルと、ジエチルアミニン等の塩基の存在下、あるいは非存在下加熱することによって合成することができます。また、Zがメチルチオ基である式(8)の化合物は、式(7)を五硫化ニリン、続いて、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、ヨウ化メチルと反応することにより合成することができる。

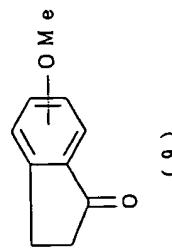
一般式(9)：

こうして得られた式(8)(式中、Zは脱離基、好ましくは塩素原子、メチルチオ基を表わす)を、トリエチルアルミン等の塩基の存在あるいは非存在下、室温～180℃の反応温度で、式(3)(R'は一般式(XVII)と同じ意味を表わす)で表わされるアミノイソダン誘導体あるいはそれらの塩によりアミノ化することによって、式(5)(R'は一般式(XVII)と同じ意味を表わす)のインダン誘導体が得られる(工程6)。この反応は無溶媒、あるいは好ましくはエタノール等の非反応性溶媒中で行われる。

得られた式(5)(R'は一般式(XVII)と同じ意味を表わす)のインダン誘導体のアミノ基のアルキル化は、前述した方法によつて行われる(工程4)。

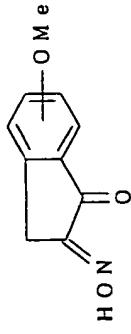
これらの方針で目的化合物を合成する際の合成原料となるアミノインダン誘導体(3)は、特開昭63-23853号公報、J. Med. Chem., 25, 1142(1982)、J. Med. Chem., 33, 703(1990)、Synthesis, 285(1995)、Chem. Rev., 95, 2457(1995)、J. Org. Chem., 58, 201(1993)、Synthesis, 47(1999)、J. Am. Chem. Soc., 90, 5616(1968)、J. Am. Chem. Soc., 119, 7974(1997)、実験化学講座第20巻(第4版)、187ページ(1992年、丸善(株))、実験化学講座第22巻(第4版)、3ページ、43ページおよび137ページ(1992年、丸善(株))、実験化学講座第23巻(第4版)、7ページ(1992年、丸善(株))、に記載の方法およびこれらに準じた方法を用い、以下に示すような合成法によつて製造することができる。

PCT/JP00/06364
 、三塩化ホウ素、ヨウ化水素酸、臭化水素酸等を用いて室温あるいは加熱下、好ましくは酢酸中、臭化水素酸を用いて加热還流することによって、脱メチル化反応を行い一般式（12）：

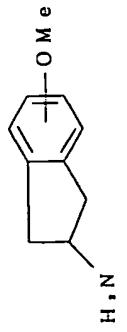


のケトン体のカルボニル基の α 位を、亜硝酸イソアミル、亜硝酸プロピル、亜硝酸エチル等の亜硝酸エスチルを用い、塩酸などの触媒の存在下、ジエチルエーテル、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ベンゼン、塩化メチレン等の非反応性溶媒中、室温～60℃でオキシム化する。好ましくは、亜硝酸イソアミル、塩酸を用いて、メタノール中40℃で反応を行うと良い。

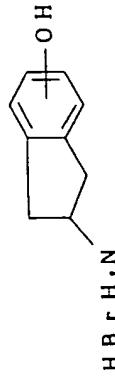
このようにして得られた一般式（10）：



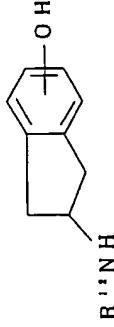
のオキシム体を好ましくは、酢酸中、硫酸あるいは過塩素酸等を添加し、塩化バラジウムの存在下あるいは非存在下、バラジウム炭素を触媒として、常圧あるいは加圧の水素雰囲気下、室温～60℃の反応温度で接触水素添加を行い、一般式（11）：



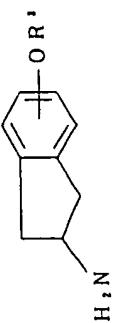
のアミン体が得られる。次に、アミン体（11）を、三臭化ホウ素



で示される化合物が得られる。
一般式（13）：



（式中、R'2はアミノ基の保護基、好ましくは、tert-ブチルカルボニル基あるいはベンジルオキシカルボニル基である）で表される化合物は、化合物（12）のアミノ基への保護基の導入反応であり、【ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫、加藤哲夫、青柳東彦、脇道典 編、（1985年、丸善（株））】記載の方法によつて合成することができます。
一般式（14）：



(式中、R¹は前記と同じ意味を表わす)で表される化合物は、化
合物(13)のエーテル化とアミノ保護基の脱保護反応により得ら
れる。エーテル化は、例えば「実験化学講座第20巻(第4版)」
187ページ(1992年、丸善(株))に記載の方法により行う
ことができる。また、アミノ保護基の脱保護反応も一般的方法、例
えば〔ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫、加藤哲夫、青柳東彦
・脇道典 著、(1985年、丸善(株))〕記載の方法によつて
を行うことができ、好ましくは、酸あるいは接触水素添加による脱保
護反応である。脱保護反応に酸を用いた場合、エーテル誘導体(1)

一般式(15)：

$$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$$

۱۷۰

(式中、R' は前記と同じ意味を表わす) で表されるエステル誘導体は、化合物(13)のエステル化、続くアミノ基の脱保護反応により合成される。

エステル化は一般的方法、例えば、〔実験化学講座第22巻(第4版)、43ページ(1992年、丸善(株))〕記載の方法により行うことができる。アミノ保護基の脱保護反応は前述と同様の方で行うことができる。

一般式(16)：

卷之三

R! B (UH), (19)

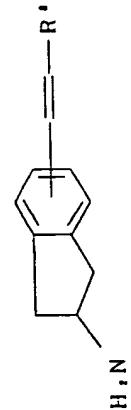
1
6

•

(式中、R¹は前記と同じ意味を有す)で表されるクロスカップリング反応の主体の、バラジウム触媒および塩基を用いたクロスカップリング反応によって製造される。ここで用いるバラジウム触媒は、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(dppf) (dppf = 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェニロセレン)、Pd(DBA)₂、ジフェニル(2,4,6-トリメトキシフェニル)ホスフィン(DBA = ジベンザルアセトン)、Pd(DBA)₂/ビス(2,4,6-トリメトキシフェニル)フェニルホスフィン等であり、塩基は、リシン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムエトキシド等であり、用いる溶媒は、テトラヒドロラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン、ジメトキシエタン、エタノール等である。

さらに、バラジウム触媒の分解を防ぐために、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、塩化リチウム等を添加してもよい。好ましくは、上記のバラジウム触媒のいずれかを用い、塩基として、リン酸三カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのいずれか、溶媒として、テトラヒドロラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、あるいはトルエンとエタノールの混合溶媒のいずれか、さらに添加物として、オ化カリウム、塩化リチウムのいずれかを用いる。好ましい反応温度は、室温～120℃である。

卷之三



20

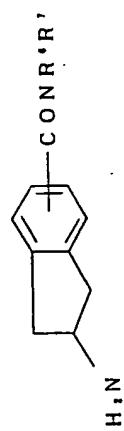
(式中、R' は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物は、化合物 (17) のアミノ保護基をトリフルオロメタシルホン酸、メ

卷之三

また、ビニル誘導体(1)を過マンガノ酸カリムと反応し、
63

ことによつても、カルボン酸を直接製造することができる。

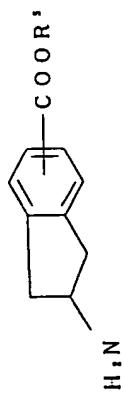
一般式 (22) :



(22)

(式中、R' および R' は前記と同じ意味を表わす) で表されるアミド誘導体は、カルボン酸 (21) のアミド化、焼いてアミノ保護基の脱保護反応によつて製造できる。アミド化は一般的方法、例えば、「実験化学講座第22巻(第4版)」、137ページ(1992年、丸善(株))、あるいは、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫、加藤哲夫、青柳東彦、脇道典著、(1985年、丸善(株))記載の方法により行うことができる。アミノ保護基の脱保護反応は前述と同様の方法で行うことができる。脱保護反応に酸を用いた場合、アミド誘導体 (22) は使用した酸との塩として製造できる。

一般式 (23) :



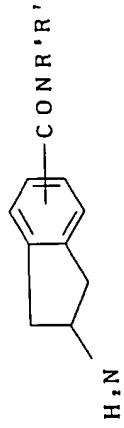
(23)

(式中、R' は前記と同じ意味を表わす) で表されるエスチル誘導体は、カルボン酸 (21) のエスチル化、焼いてアミノ保護基の脱保護反応により得られる。エスチル化およびアミノ保護基の脱保護反応は前述と同様の一般的な方法で行うことができる。脱保護反応

⁶⁴

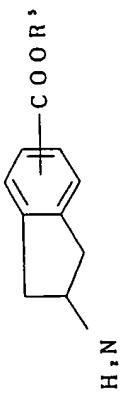
に酸を用いた場合は使用した酸との塩として得られる。

一般式 (22) :



(22)

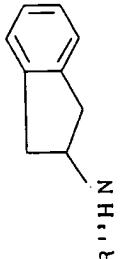
(式中、R' および R' は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物、および一般式 (23) :



(23)

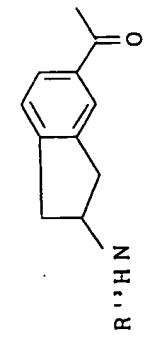
(式中、R' は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物の一部は、次のような方法によつても合成することができます。

まず、化合物 (24) :



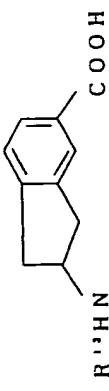
(24)

(式中、R' はアミノ基の保護基、好ましくはアセチル基あるいはベンゾイル基を表わす) のベンゼン環へアセチル基を導入し、化合物 (25) :



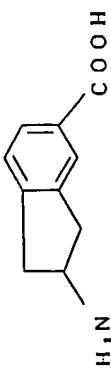
(25)

(式中、R¹¹は前記と同じ意味を表わす)へと導く。アセチル化は
、好ましくは塩化アセチルあるいは無水酢酸、塩化アルミニウム、
塩化鉄(III)、塩化チタン(IV)等のルイス酸とニトロベンゼン、
二硫化炭素、塩化メチレン、塩化エチレン等の溶媒を用いて行う。
次に、得られたアセチル体(25)をハイポハライドと反応させる
。好ましくは、ジオキサン／水、テトラヒドロフラン／水等の水性
溶媒中で、次亜塩素酸ナトリウムあるいは次亜ヨウ素酸ナトリウム等
のハイポハライドと室温で反応させる。これによって、化合物(2
6)：

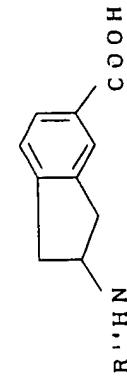


(26)

(式中、R¹¹は前記と同じ意味を表わす)が得られ、続いて酸によ
つてアミノ基の保護基を除去すれば脱保護体(27)：

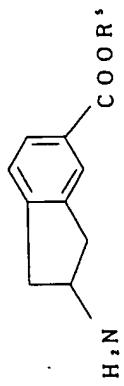


(27)
は使用した酸との塩として製造できる。



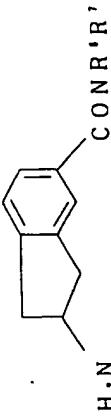
(28)

(式中、R¹¹は、例えばtert-アキシカルボニル基あるいは
ベンジルオキシカルボニル基を表す)とし、これをエステル化、再
保護すれば一般式(29)：



(29)

(式中、R¹¹は前記と同じ意味を表わす)で示されるエステル体お
よびその塩が得られ、アミド化、再脱保護すれば一般式(30)：



(式中、R¹¹およびR'は前記と同じ意味を表わす)で示される
アミド体およびその塩が得られる。一般式(29)のエステル体は
、化合物(27)を塩化チオニルまたは塩化水素もしくはトルエン
スルホン酸等の酸の存在下、アルコール中で加熱することによって
も製造できる。

得られた本発明の有効成分として用いられる化合物(1)または
6 7

(XVI)は、必要に応じて上記した種々の塩に変換することができます。また、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段で精製することができます。

さらに、本発明の有効成分として用いられる化合物(1)および化合物(XVI)の中には、不齊点を有するものがあり、これら光学異性体も本発明の有効成分として用いられる化合物に含まれ、これらはラセミ体から種々の方法により分離して單一の光学活性体として得ることができます。

用いられる方法としては、

(1) 光学活性カラムにより分離する方法、

(2) 光学活性な酸または塩基を用いて塩とした後、再結晶により分離する方法、
(3) 酵素反応を用いて分離する方法、
(4) 上記(1)～(3)を組み合わせて分離する方法、

などが例示される。

これらの化合物は、一般的な投与方法を用いて、心筋炎、拡張型心筋症もしくは心不全の動物モデルにおいて薬効の評価が可能である。その動物モデルの例としては、血中もしくは生体組織において

、NOもしくはTNF- α の上昇を示し、かつ心機能に異常が観察できるものであれば良く、汎用されているEBCウイルス感染マウス(Shioi T, et al. (1997) J Mol Cell Cardiol 29, 2327-2334)などは好適に利用することができます。これらの化合物は、この動物モデルにおいて心機能の一部もしくは全てについての改善効果を示す。

本発明のNF- κ B阻害剤は、NOおよびTNF- α などの産生を抑制することを特徴とし、かつ炎症性心疾患に対して有用であるので、具体的な疾患としては、例えば急性心筋炎や急性心筋炎が慢性化した慢性心筋炎、急性心筋炎から進行した拡張型心筋症など挙げることができます。

本発明のNF- κ B阻害剤は、経口投与の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.01～10.0mg、好ましくは約0.1～5.0mg、より好ましくは約1.0～2.5mgである。非経口的に投与する場合

とができる。急性心筋炎には、通常、原因が不明なものとして分類される特発性心筋症や、ウイルス感染が直接または間接的に証明されたウイルス性心筋炎などが含まれる。また、NOやTNF- α などの炎症性メディエーターの産生過剰が原因となる心不全にも用いることができる。

本発明に係る化合物を上述の医薬組成物として使用する場合、例えば、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤等の剤形で経口的に、あるいは水若しくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との溶液、又は懸濁液剤等の注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、当該化合物と、生理学的に認められる担体、香味剤、賦形剤、安定剤などを、一般に認められた形態で混和することによって製造することができます。錠剤等に混和することができると添加剤としては、例えば、ゼラチンのような結合剤、コーンスタークのようないわゆるゼラチンのようないわゆる賦形剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤等を用いることができる。カプセルの剤形である場合には、前記の組成物に更に液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物も、通常の処方を適用することができます。

注射用の水溶液としてはブドウ糖等を含む等張液等が挙げられ、ポリエチレンリコールのような適当な溶媒補助剤等と併用してもよい。また、緩衝剤、安定剤、保存剤、酸化防止剤、無菌化剤等を配合してもよい。このようにして得られる製剤は、例えば、ヒトをはじめとする哺乳動物に対して投与することができる。投与量は、投与経路、適用される疾患、処置される症状、処置を受ける患者等により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.01～10.0mg、好ましくは約0.1～5.0mg、より好ましくは約1.0～2.5mgである。非経口的に投与する場合

は、例えば、注射剤の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.001～5.0mg程度、好ましくは約0.01～2.5mg程度、より好ましくは約0.1～1.0mg程度を静脈注射により投与するのが好ましい。

本発明において、NF- κ B阻害剤は単独で、そのまま他の有効成分と配合せずに投与することもできるが、通用疾患、症状、合併症等を考慮して、他の有効成分を配合して医療製剤として投与することもできる。また、これら他の有効成分からなる医薬との併用も可能である。このような場合、用いられる他の有効成分の例としては、免疫抑制剤、ACE阻害剤、ペータ遮断薬、利尿薬、強心薬等が挙げられる。

これら他の有効成分の使用により、例えば、免疫抑制剤の場合、移植拒絶反応、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、腎炎等に対して、ACE阻害剤の場合、高血圧、動脈硬化等に対して、ベータ遮断薬の場合、高血圧、動脈硬化等に対して、利尿薬の場合、腎不全等に対して、強心薬の場合、急性心不全、自己免疫疾患、慢性關節リウマチ、移植拒絶反応に対して、一層優れた治療効果を期待できる。

上記各他の有効成分の使用量は特に限定されないが、例えば、單独での効果発現量少、副作用発現、等を考慮して決定される。治療にあたり、NF- κ B阻害剤を単独で有効成分として含む製剤および他の有効成分とともに含む製剤、併用療法の選択は、年齢、症状等に応じて医師により適宜選択される。

実施例

次に、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

製造例1. 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1-

4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸

工程1. 2-[4-[ヒドロキシ-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル]フェニル]-1-3-ジオキソラン

2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンズアルデヒド(5.038g、20.94mmol)のTHF(200ml)溶液に、氷冷下、2-(4-ブロモフェニル)-1,3-ジオキソラン(12.08g、52.4mmol)とマグネシウム(1.40g、57.6mmol)から調製したグリニール試薬を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標題化合物(7.80g、20.0mmol、収率96%)を得た。

工程2. 4-[アセトキシ-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル]ベンズアルデヒド

工程1で得た化合物(7.80g、20.0mmol)を塩化メチレン(300ml)に溶解し、無水酢酸(6.12g、60.0mmol)、ビリジン(4.74g、59.9mmol)および4-ジメチルアミノビリジン(1.22g、10.0mmol)を加えた後、室温で16時間攪拌した。

反応液を5%塩酸水溶液および飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去した。残渣およびプロートルエンスルホン酸1水和物(200mg)をアセトン(300ml)に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水およびエーテルを加えて抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標

題化合物 (3 . 978、10 . 2 mmol、收率 51%) を得た。
工程 3 . 3 - [4 - (アセトキシ-2 . 3 . 4 . 5 - テトラメトキシ-6 - メチルフェニル) メチル] アクリル酸エチルエステル
 ホスホノ酢酸トリエチル (1 . 70 g、7 . 58 mmol) を THF (150 ml) に溶解し、室温で水素化ナトリウム (303 mg、60%、7 . 58 mmol) を加えた後、40 分間搅拌した。反応液に、氷冷下、工程 2 で得た化合物 (2 . 268、5 . 82 mmol) の THF (50 ml) 溶液を滴下し、室温で 16 時間搅拌した。反応液は、水洗、乾燥あけ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、標題化合物 (2 . 378、5 . 17 mmol、收率 89%) を得た。

工程 4 . 3 - [4 - (2 . 3 . 4 . 5 - テトラメトキシ-6 - メチルベンジル) アクリル酸エチルエステル
 トリエチルシリラン (720 mg、6 . 21 mmol) およびトリフルオロメタンスルボン酸トリメチルシリル (TMSSOTf) の塩化メチレン (250 ml) 溶液に、工程 3 で得た化合物 (2 . 378、5 . 17 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液を滴下し、室温で 30 分間搅拌した。反応液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物 (1 . 908、4 . 74 mmol、收率 92%) を得た。
工程 5 . 3 - [4 - (2 . 3 . 4 . 5 - テトラメトキシ-6 - メチルベンジル) フェニル] プロピオン酸エチルエステル
 工程 4 で得た化合物 (1 . 078、2 . 67 mmol) をエタノール (100 ml) に溶解し、5% Pd - 岩藻 (200 mg) を加えた後

、水素気流下、室温で 16 時間搅拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮することにより標題化合物 (914 mg、2 . 27 mmol、收率 85%) を得た。
工程 6 . 3 - [4 - (2 . 3 . 4 . 5 - テトラメトキシ-6 - メチルベンジル) フェニル] プロピオン酸
 工程 5 で得た化合物 (914 mg、2 . 27 mmol) を、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) および 1 . 4 - ジオキサン (15 ml) の混合液に溶解し、70℃で 3 時間搅拌した。反応液に塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物 (731 mg、1 . 95 mmol、收率 86%) を得た。

工程 7 . 3 - [4 - (5 . 6 - ジメトキシ-3 - メチル-1 . 4 - ベンゾキノン-2 - イルメチル) フェニル] プロピオニ酸
 工程 6 で得た化合物 (1 . 00 g、2 . 67 mmol) をアセトニトリル (30 ml) および水 (10 ml) の混合液に溶解し、CAN (硝酸第二セリウムアンモニウム) (2 . 34 g、4 . 27 mmol) を加えて、室温で 30 分間搅拌した。反応液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール - 塩化メチレン) で精製後、エタノール / ヘキサンで結晶化し、標題化合物 (662 mg、1 . 92 mmol、收率 72%) を得た。

製造例 2 . 3 - [4 - (5 . 6 - ジメトキシ-3 - メチル-1 . 4 - ベンゾキノン-2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸
工程 1 . 3 - [4 - (2 . 3 . 4 . 5 - テトラメトキシ-6 - メチルベンジル) フェニル] アクリル酸
 73

製造例 1 の工程 4 で得た化合物 (1.35g、3.36mmol) を
、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30ml) および 1,4-ジオキ
サン (1.5ml) の混合液に溶解し、70℃で3時間攪拌した。反応
液に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液
を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物 (1.20g、3.
23mmol、收率 96%)を得た。

工程 2. 3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ -3 -メチル -1, 4
-ベンゾキノン -2 -イルメチル) フェニル] アクリル
酸

工程 1 で得た化合物 (5.89mg、1.58mmol) を、アセトニト
リル (30ml) および水 (10ml) の混合液に溶解し、CAN (1
.38g、2.52mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応
液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、
溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5
%メタノール-塩化メチレン) で精製し、標題化合物 (4.52mg、
1.32mmol、收率 84%)を得た。

製造例 3. N - [3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ -3 -メチル
-1, 4 -ベンゾキノン -2 -イルメチル) フェニル
] プロピオニル] モルフォリン

製造例 1 で得た 3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ -3 -メチル
-1, 4 -ベンゾキノン -2 -イルメチル) フェニル] プロピオニン酸
(1.00mg、0.29mmol) とモルフォリン (3.0mg、0.35mm
ol) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジ
メチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (8.4mg、0.
44mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリ
カゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エ
チル = 1 : 2) で精製した。

得られた黄色粉末を、塩化メチレン-ジエチルエーテルから結晶
化し、標題化合物 (8.9mg、0.22mmol、收率 74%) を黄色結
晶として得た。

製造例 4. N - [3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ -3 -メチル
-1, 4 -ベンゾキノン -2 -イルメチル) フェニル
] プロピオニル] チオモルホリン

製造例 1 で得た 3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ -3 -メチル
-1, 4 -ベンゾキノン -2 -イルメチル) フェニル] プロピオニン酸
(2.7mg、0.078mmol) とクロル炭酸エチル (1.5mg、0.1
39mmol) の THF (10ml) 溶液に、-10℃でトリエチルアミ
ン (1.4mg、0.139mmol) を加えて 30 分間攪拌した後、チオ
モルフォリン (2.0mg、0.194mmol) を加え、室温で 1 時間攪
拌した。反応液を水で希釈してエーテル抽出し、抽出液を水洗、乾
燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを用いた
中圧カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)
で精製した。得られた黄色粉末を、塩化メチレン-ジエチルエーテ
ルから結晶化し、標題化合物 (2.6mg、0.061mmol、收率 77
%) を黄色結晶として得た。

製造例 5 および 6. N - [3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ -3
-メチル -1, 4 -ベンゾキノン -2 -イルメチル
] フェニル] プロピオニル] チオモル
フオリン S - オキシド (製造例 5) および N
- [3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ -3 -
メチル -1, 4 -ベンゾキノン -2 -イルメ
チル) フェニル] プロピオニル] チオモルフ
リオン S - ジオキシド (製造例 6)

製造例 4 の化合物 (2.00mg、0.47mmol) の塩化メチレン (

5.0 ml) 溶液に、m-クロル過安息香酸 (12.1 mg, 0.70 mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を水洗した後、乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH - CH₂Cl₂, C1₁) で精製し、製造例5の化合物 (6.0 mg、收率2.8%) および製造例6の化合物 (5.0 mg、收率2.4%)を得た。

製造例7～20.

製造例3の方法に準じて、製造例7～20の化合物を合成した。

(製造例7)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]ビペリジン

2

製造例1で得た3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニ酸 (2.00 mg, 0.58 mmol) とビペリジン (6.4 mg, 0.75 mmol) を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物 (11.8 mg, 0.79 mmol、收率5.0%)を得た。

(製造例8)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]ジメチルアミン

2

製造例1で得た3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニ酸 (2.00 mg, 0.58 mmol) とジメチルアミン (7.6 mg, 0.75 mmol) およびトリエチルアミン (7.6 mg, 0.75 mmol) を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物 (3.8 mg, 0.10 mol、收率1.8%)を得た。

(製造例9)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]イソブロピルアミン

製造例1で得た3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニ酸 (2.00 mg, 0.58 mmol) とイソブロピルアミン (4.4 mg, 0.75 mmol) を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物 (4.6 mg、0.12 mmol、收率2.1%)を得た。

(製造例10)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]エタノールアミン

製造例1で得た3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニ酸 (2.00 mg, 0.58 mmol) とエタノールアミン (4.7 mg, 0.75 mmol) を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物 (6.5 mg、0.18 mmol、收率2.9%)を得た。

(製造例11)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]ベンジルアミン

製造例1で得た3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル)プロピオニ酸 (2.00 mg, 0.58 mmol) とベンジルアミン (8.0 mg, 0.75 mmol) を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物 (3.3 mg、0.08 mmol、收率1.3%)を得た。

(製造例 12)

N - [3 - (4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル) プロピオニル] フェニルアミン

製造例 1 で得た 3 - [4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニ酸 (200 mg, 0 . 58 mmol) とフェニルアミン (91 mg, 0 . 75 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (61 mg, 0 . 14 mmol, 収率 24 %) を得た。

(製造例 13)

N - [3 - (4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル) アクリロイル] モルフォリン

製造例 2 で得た 3 - [4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (200 mg, 0 . 58 mmol) とモルフォリン (65 mg, 0 . 75 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (102 mg, 0 . 25 mmol, 収率 43 %) を得た。

(製造例 14)

N - [3 - (4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル) アクリロイル] チオモルフオリン

製造例 2 で得た 3 - [4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (200 mg, 0 . 58 mmol) とチオモルフオリン (77 mg, 0 . 75 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (140 mg, 0 . 33 mmol, 収率 56 %) を得た。

(製造例 15)

N - [3 - (4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル) アクリロイル] ヒベリジン

製造例 2 で得た 3 - [4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (200 mg, 0 . 58 mmol) とヒベリジン (65 mg, 0 . 76 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (129 mg, 0 . 32 mmol, 収率 54 %) を得た。

(製造例 16)

N - [3 - (4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル) アクリロイル] ジメチルアミン

製造例 2 で得た 3 - [4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (200 mg, 0 . 58 mmol) とジメチルアミン塩 (61 mg, 0 . 75 mmol) およびトリエチルアミン (76 mg, 0 . 75 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (23 mg, 0 . 06 mmol, 収率 11 %) を得た。

(製造例 17)

N - [3 - (4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル) アクリロイル] イソプロピルアミン

製造例 2 で得た 3 - [4 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (200 mg, 0 . 58 mmol) とイソプロピルアミン (44 mg, 0 . 75 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (48 mg, 0 . 33 mmol, 収率 56 %) を得た。

0.13 mmol、收率22%を得た。

(製造例18)

N - [3 - (4 - (5, 6 -ジメトキシ-3 -メチル-1, 4 -ペソゾキノン-2 -イルメチル) フェニル) アクリロイル] エタノールアミン

製造例2で得た3 - [(4 - (5, 6 -ジメトキシ-3 -メチル-1, 4 -ペソゾキノン-2 -イルメチル) フェニル) アクリル酸(2.00 mg、0.58 mmol)とエタノールアミン(4.6 mg、0.75 mmol)を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物(1.4 mg、0.4 mmol、收率6%)を得た。

(製造例19)

N - [3 - (4 - (5, 6 -ジメトキシ-3 -メチル-1, 4 -ペソゾキノン-2 -イルメチル) フェニル) アクリロイル] ベンジルアミン

製造例2で得た3 - [(4 - (5, 6 -ジメトキシ-3 -メチル-1, 4 -ペソゾキノン-2 -イルメチル) フェニル) アクリル酸(2.00 mg、0.58 mmol)とベンジルアミン(8.0 mg、0.75 mmol)を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物(1.04 mg、0.24 mmol、收率4.2%)を得た。

(製造例20)

N - [3 - (4 - (5, 6 -ジメトキシ-3 -メチル-1, 4 -ペソゾキノン-2 -イルメチル) フェニル) アクリロイル] フェネチルアミン

製造例2で得た3 - [(4 - (5, 6 -ジメトキシ-3 -メチル-1, 4 -ペソゾキノン-2 -イルメチル) フェニル) アクリル酸(2.00 mg、0.58 mmol)とフェネチルアミン(9.1 mg、0.75 mmol)を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物(1.70 mg、0.80

0.38 mmol、收率6.5%)を得た。

製造例21. 4 - (5, 6 -ジメトキシ-3 -メチル-1, 4 -ペソゾキノン-2 -イルメチル) 安息香酸

方法A
工程1. 4 - [ヒドロキシ-(2, 3, 4, 5 -テトラメトキシ-6 -メチルフェニル) メチル] 安息香酸

1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.6 ml)に硝酸銀(3.06 g、1.8.00 mmol)の水溶液(2.0 ml)を滴下後、製造例1の工程2で得た4 - [アセトキシ-(2, 3, 4, 5 -テトラメトキシ-6 -メチルフェニル) メチル] ベンズアルデヒド(2.34 g、6.00 mmol)のTHF(3.0 ml)溶液を滴下し、室温で5時間攪拌した。

反応液をろ過し、固体を熱水で洗浄した。ろ液と洗液を合させて濃塩酸で酸性にし、エーテルで抽出した。抽出液を乾燥した後溶媒を留去し、標題化合物(2.3 g、6.37 mmol、收率10.0%)を得た。

NMR(CDCl₃) : 2.27(3H, s), 3.30(3H, s), 3.75(1H, m), 3.82(3H, s), 3.85(3H, s), 3.94(3H, s), 6.04(1H, broad), 7.42(2H, m), 8.06(2H, m).

FABMS(m/z) : 362(M).
工程2. 4 - (2, 3, 4, 5 -テトラメトキシ-6 -メチル-ソジル) 安息香酸

トリエチルシリラン(1.39 ml、8.74 mmol)およびTMSOTf(0.056 ml、0.31 mmol)の塩化メチレン(3.0 ml)溶液に、工程1で得た化合物(2.26 g、6.24 mmol)の塩化メチレン(1.2 ml)溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を81

水洗、乾燥した後、溶媒を留去し、標題化合物（1. 9 8 g、5.

7 5 mmol、收率 9 6 %）を得た。

¹H NMR (CDCl₃,) : 2. 0 7 (3 H, s), 3. 7 0 (3 H, s), 3. 7 9 (3 H, s), 3. 9 2 (3 H, s), 3. 9 5 (3 H, s), 4. 0 7 (2 H, s), 7. 2 0 (2 H, m), 7. 9 9 (2 H, m)

· FABMS (m/z) : 346 (M+H)⁺
工程 3. 4 - (5. 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンソキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸

工程 2 で得た化合物（1. 9 8 g、5. 7 5 mmol）をアセトニトリル（4 0 ml）および水（1 5 ml）の混合液に溶解し、CAN (7. 9 0 g、1 4. 5 mmol) を加えて、室温で 4 0 分間搅拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去了した。残渣にエーテルを加え、生じた沈殿をろ取出して標題化合物（1. 8 2 g、5. 7 6 mmol、收率 9 9 %）を得た。

方法 B

工程 1. P - ヨード安息香酸メチルエステル

P - ヨード安息香酸（5 0 0 mg、2. 0 2 mmol）をメタノール（3 ml）に溶解し、2 M トリメチルシリルジアゾメタン / ヘキサン溶液（1 3 ml）を加え、室温下、2 時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、標題化合物を粗生成物（5 0 0 mg）として得た。これは、

精製することなく次の反応の原料とした。

¹H NMR (CDCl₃,) : 3. 9 1 (3 H, s), 7. 7 4 (2 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 8 0 (2 H, d, J = 8. 5 Hz)

FABMS (m/z) : 263 (M+H)⁺

工程 2. 4 - [ヒドロキシ - (2. 3. 4. 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベ

ンジル) 安息香酸メチルエステル

トリエチルシラン（8 8 mg、0. 7 6 mmol）およびTMSOTf（0. 0 0 4 ml）の塩化メチレン（2 ml）溶液に、工程 2 で得た化合物（2 3 7 mg、0. 6 3 mmol）の塩化メチレン（2 ml）溶液を滴下し、室温で 4 時間搅拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄、乾燥し

た後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：6）で精製し、標題化合物（160 mg、0.45 mmol、収率71%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.06 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.16 (2H, d, J=8, 1 Hz), 7.91 (2H, d, J=8, 1 Hz)

FABMS (m/z) : 360 (M+H)⁺

工程4. 4-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベニジル)安息香酸

工程3で得た化合物（160 mg、0.45 mmol）を、炭酸カリウム（91 mg、0.66 mmol）の水（1 ml）溶液およびメタノール（2 ml）の混合液に溶解し、70℃で3時間搅拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物（16 mg、0.34 mmol、収率7.6%）を得た。

工程5. 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸

工程4で得た化合物（116 mg、0.34 mmol）をアセトニトリル（2, 2 ml）および水（0, 81 ml）の混合液に溶解し、CAN（4.47 mg、0, 82 mmol）を加えて、室温で30分搅拌した。反応液を水にあけ、塩化メレンで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メレン：メタノール=8:1）で精製し、標題化合物（9.2 mg、0.29 mmol、収率8.5%）を得た。

製造例22. N-(4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1-

4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]モルフォリン

製造例21で得た4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸（100 mg、0.1 mmol）に塩化オキサリル（0, 3 ml）を加え、室温で1時間搅拌した。溶媒を留去後、減圧で乾燥して得られた酸塩化物を塩化メレン（2 ml）に溶解し、氷冷下、モルフォリン（0, 28 ml, 3 mmol）を加え、同温度で30分間搅拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:5）で精製し、標題化合物（56 mg、0, 15 mmol、収率44%）を得た。

製造例23. N-(4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル)イソプロピルアミン

製造例21で得た4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸（100 mg、0.1 mmol）とイソプロピルアミン（0, 28 ml, 3, 3 mmol）を用いた他の製造例22と同様にして標題化合物（58 mg、0, 16 mmol、収率49%）を得た。

製造例24. N-(4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル)ビペリシン

製造例21で得た4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸（50 mg、0, 0.1 mmol）とビペリシン（0, 0.21 ml, 0, 21 mmol）の塩化メレン（2 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジimid塩酸塩（4.6 mg、0, 24 mmol）を加え、室

WO 01/21206 PCT/JP00/06364
いて上記酸塩化物のエーテル (10ml) 溶液を加えた。反応混合物

温で1時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロロマトグラフィー(ヘ

マトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標題化合物 (3

化合物 (3.0mg、0.008mmol、收率50%)を得た。

製造例 2.5. N-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1

-4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル

]チオモルフォリン

製造例2.1で得た4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,

4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸 (1.00mg、0.

3.2mmol)とチオモルフォリン (0.035ml、0.35mmol)を

用いた他は製造例2.4と同様にして標題化合物 (6.5mg、0.1

6mmol、收率51%)を得た。

製造例 2.6. 4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1

-4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸

方法 A

工程 1. 3-[4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチル-1

-4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸

トニ

製造例1の工程6で得た3-[4-(2,3,4,5-テトラメ

トキシ-6-メチルベンジル)フェニル]プロピオン酸 (7.50m

g、2.00mmol)を塩化メチレン (2ml)に溶解し、塩化オキサ

リル (2ml)を加え、室温で1時間搅拌した。溶媒を留去して得ら

れた酸塩化物を減圧で乾燥した。

p-トルエンスルホニル-N-メチル-N-ニトロソアミド (8

6g)、水酸化カリウム (2.4g)、カルビトール (1.4ml)

、水 (5ml)およびエーテル (1.00ml)を用いて調製したジアソ

メタン溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.7ml)を加え、続

いて同温度で2時間搅拌した。

溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘ

キサン:酢酸エチル=2:1~1:1)で精製し、標題化合物 (3

kg) (酢酸エチル=8.0mg、0.98mmol、收率49%)を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.07 (3H, s), 2.60 (2H,

m), 2.90 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.78 (

3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.

97 (2H, s), 5.16 (1H, broad), 7.04 (4

H, m)

FABMS (m/z) : 398 (M) *

工程 2. 4-[4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-

メチルベンジル)フェニル]-n-酪酸

チオ硫酸ナトリウム五水和物 (2.30mg, 0.93mmol)および

チオ硫酸銀 (1.30mg, 0.56mmol)を水 (5ml)に溶解し、50°C

~70°Cに加温した。工程1で得た化合物 (3.80mg, 0.98

mmol)のジオキサン (3.5ml)溶液を滴下し、同温度で10分間

搅拌した。反応液を冷却し、希硝酸水溶液で酸性とした後、エーテ

ル抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去し標題化合物

(2.10mg, 0.54mmol、收率93%)を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.92 (2H, m), 2.08 (3H,

s), 2.34 (2H, m), 2.61 (2H, m), 3.70 (

6H, s), 3.78 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.

93 (3H, s), 7.03 (4H, m)

FABMS (m/z) : 388 (M) *

工程 3. 4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,

-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪

盤

工程 2 で得た化合物（2.60 mg、0.67 mmol）、アセトニトリル（5 ml）、水（1.6 ml）およびCAN（92.0 mg、1.70 mmol）、を用いた他は製造例 2 1 の工程 3 と同様にして反応した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール = 9 : 1）で精製し、標題化合物（1.54 mg、0.43 mmol、収率 74.9%）を得た。

方法 B

工程 1. $3 - [4 - (5, 6\text{-ジメトキシ}-3\text{-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン}-2\text{-イルメチル})\text{フェニル}]$ プロピオニ酸ジアソメチルケトン

製造例 1 の工程 7 で得た $3 - [4 - (5, 6\text{-ジメトキシ}-3\text{-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン}-2\text{-イルメチル})\text{フェニル}]$ プロピオニ酸（3.40 mg、1.00 mmol）、塩化オキサリル（0.5 ml）、トリエチルアミン（0.14 ml）を用いた他は製造例 2 6 の方法 Aの工程 1 と同様にして標題化合物（1.40 mg、0.38 mmol、収率 38%）を得た。

NMR (CDCl_3) : 2.07 (3H, s), 2.59 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.17 (1H, broad), 7.08 (4H, s)

FABMS (m/z) : 369 ($M + H$)⁺

工程 2. $4 - [4 - (5, 6\text{-ジメトキシ}-3\text{-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン}-2\text{-イルメチル})\text{フェニル}]$ -n- 酪

盤

工程 1 で得た化合物（7.0 mg、0.20 mmol）、チオ硫酸ナトリウム水和物（8.1 mg、0.33 mmol）、酸化銀（4.4 mg、0.

1.9 mmol）を用いた他は、製造例 2 6 の方法 A の工程 2 と同様にして標題化合物（1.3 mg、0.04 mmol、収率 20%）を得た。

製造例 2 7. $N - [4 - (5, 6\text{-ジメトキシ}-3\text{-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン}-2\text{-イルメチル})\text{フェニル}]$ ブタノイル】モルフォリン

製造例 2 6 の方法 Bの工程 1 で得た $3 - [4 - (5, 6\text{-ジメトキシ}-3\text{-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン}-2\text{-イルメチル})\text{フェニル}]$ プロピオニ酸ジアソメチルケトン（7.0 mg、0.20 mmol）を乾燥エタノール（5 ml）に溶解し、硝酸銀（3.4 mg、0.20 mmol）、モルフォリン（0.090 ml、1.0 mmol）を加え、20 分間加熱還流した。反応液をろ過し、固体をエタノールで洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 3）で精製し、標題化合物（4.2 mg、0.098 mmol、収率 49%）を得た。

製造例 2 8. $N - [4 - (5, 6\text{-ジメトキシ}-3\text{-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン}-2\text{-イルメチル})\text{フェニル}]$ チオモルフォリン

製造例 2 6 で得た $4 - [4 - (5, 6\text{-ジメトキシ}-3\text{-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン}-2\text{-イルメチル})\text{フェニル}]$ -n- 酪酸（5.0 mg、0.14 mmol）とチオモルフォリン（0.016 ml、0.15 mmol）を用いた他は製造例 2 4 と同様にして標題化合物（1.5 mg、0.034 mmol、収率 24%）を得た。

製造例 2 9. $N - [4 - (5, 6\text{-ジメトキシ}-3\text{-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン}-2\text{-イルメチル})\text{フェニル}]$ ブタノイル】ビペリジン

製造例 2 6 で得た $4 - [4 - (5, 6\text{-ジメトキシ}-3\text{-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン}-2\text{-イルメチル})\text{フェニル}]$ ブタノイル】ビペリジン

8 9

8 8

3 - [3 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) フェニル] アクリル酸エチルエステル (3 0 0 m g , 0 . 7 5 mmol) を用いた他は製造例 2 と同様にして標題化合物 (2 2 0 m g , 0 . 6 4 mmol , 収率 8 5 %) を得た。

製造例 3 7 . N - [3 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル - 1 , 4 - アクリロイル] ピベリジン

製造例 3 6 で得た 3 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (5 5 m g , 0 . 1 6 mmol) 、ヒモルフォリン (0 . 0 1 8 m l , 0 . 1 8 mmol) を用いた他は製造例 2 4 と同様にして標題化合物 (3 2 m g , 0 . 0 7 5 mmol , 収率 4 7 %) を得た。

製造例 4 1 . 3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸

工程 1 . m - ヨード安息香酸メチルエステル

m - ヨード安息香酸 (1 g , 4 . 0 3 mmol) を用いた他は、製造

製造例 3 8 . N - [3 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル - 1 , 4 - アクリロイル] モルフォリン

製造例 3 6 で得た 3 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (5 5 m g , 0 . 1 6 mmol) 、ヒモルフォリン (0 . 0 1 6 m l , 0 . 1 8 mmol) を用いた他は製造例 2 4 と同様にして標題化合物 (3 6 m g , 0 . 0 8 8 mmol , 収率 5 5 %) を得た。

製造例 3 9 . N - [3 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル - 1 , 4 - アクリロイル] イソブロピルアミン

製造例 3 6 で得た 3 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (5 5 m g , 0 . 1 6 mmol) 、ヒソブロピルアミン (0 . 0 1 6 m l , 0 . 1 8 mmol) を用いた他は製造例 2 4 と同様にして標題化合

物 (2 1 m g , 0 . 0 5 5 mmol , 収率 3 4 %) を得た。

製造例 4 0 . N - [3 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチ

ル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル - 1 , 4 - アクリロイル] チオモルフオリン

製造例 3 6 で得た 3 - [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル

- 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸

(5 5 m g , 0 . 1 6 mmol) 、ヒオモルフオリン (0 . 0 1 8 m l , 0 . 1 8 mmol) を用いた他は製造例 2 4 と同様にして標題化合物

(3 2 m g , 0 . 0 7 5 mmol , 収率 4 7 %) を得た。

製造例 4 1 . 3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸

工程 1 . m - ヨード安息香酸メチルエステル

m - ヨード安息香酸 (1 g , 4 . 0 3 mmol) を用いた他は、製造

例 2 1 の方法 B の工程 1 と同様にして標題化合物を粗生成物 (1 .

0 8 g) として得た。これは、精製することなく次の反応の原料と

した。

N M R (C D C l ,) : 3 . 9 2 (3 H , s) , 7 . 1 8 (1 H ,

m) , 7 . 8 8 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 0 0 (1 H ,

d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 3 8 (1 H , s) ,

F A B M S (m / z) : 2 6 3 (M + H) ,

工程 2 . 3 - [ヒドロキシ - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラメトキ

ル - 6 - メチルフェニル) メチル] 安息香酸メチルエス

テル

方法 1

工程 1 で得た化合物 (1 . 0 8 g , 4 . 1 mmol) を用いた他は製

造例 2 1 の方法 B の工程 2 と同様にして標題化合物 (4 9 0 m g , 1 .

. 3 0 mmol , 収率 3 2 %) を得た。

01/01/2016

NMR (CDC1₃) : 2. 26 (3H, s) . 3. 32 (3H,
s) . 3. 82 (3H, s) . 3. 86 (3H, s) . 3. 90 (3H, s) . 3. 94 (3H, s) . 6. 02 (1H, d, J = 0. 6 Hz) . 7. 39 (1H, m) . 7. 47 (1H, d, J = 7. 6 Hz) . 7. 91 (1H, J = 7. 4 Hz) , 8. 04 (1H, s)

方法 2

1.54M テーブルリチウム/ベンゼン溶液と、工程 1 で得られた化合物 (1.05g、4.0mmol) を用いた他は製造例 2 の方法 B の工程 2 と同様にして標題化合物 (6.84mg、1.28mmol、収率 32%) を得た。

工程 3. 3-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル) 安息香酸メチルエスティル

工程 2 で得られた化合物 (24.5 mg, 0.65 mmol) を用いた他
は製造例 2-1 の方法 B の工程 3 と同様にして標題化合物 (17.0 mg
、0.47 mmol、収率 72%) を得た。

FABMS (m/z) : 360 (M + H)⁺

ンジル) 安息香酸

工程 3 で得られた化合物 (170 mg、0.47 mmol) を用いた他の製造例 2-1 の方法 B の工程 4 と同様にして標題化合物 (150 mg、0.43 mmol、収率 91%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.09 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.06 (2H, s), 7.33 (2H, m), 7.90 (2H, m).

FABMS (m/z) : 346 (M + H)⁺.

工程5. 3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベン

FEARNESS ($m/3$) : 376 (M+H) *

工程 4 で得られた化合物 (1.50 mg , 0.43 mmol) を用いた他の製造例 2 の方法 B の工程 5 と同様にして標題化合物 (1.17 mg , 0.37 mmol 、收率 86%) を得た。

イソプロピルアミン

製造例 4-1 で得た 3-(5, 6-ジメチルシテロキノン-2-イルメチル) 安息香酸 (8.5 mg, 0.027 mmol)、イソプロピルアミン (0.035 ml, 0.41 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド塩酸塩 (7.8 mg, 0.041 mmol) を乾燥塩化メチレン (3.4 ml) 中、室温で 1 時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 (3.7 mg, 0.010 mmol、収率 37%) を得た。

製造番号 43 . N- [3 - (5 , 6 - ジメトキシ - 3 - ネチル - 1
4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) ベンゾイル

نیز لانجا

製造例 4-1 で得た 3-(5,6-シメドキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル) 安息香酸(8.5 mg、0.27 mmol) とビペリジン(0.036 ml、0.41 mmol) を用いた他は

製造例 4.2 と同様にして、標題化合物 (40 mg、0.10 mmol、收率 3.79%) を得た。

製造例 4.4. N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1-エノン-2-イルメチル)ベンゾイル]モルフォリン

製造例 4.1 で得た 3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸 (8.5 mg、0.27 mmol) とモルフォリン (0.036 ml、0.41 mmol) を用いた他は製造例 4.2 と同様にして、標題化合物 (5.7 mg、0.15 mmol、收率 5.4%) を得た。

製造例 4.5. N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1-エノン-2-イルメチル)ベンゾイル]チオモルフォリン

製造例 4.1 で得た 3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸 (8.5 mg、0.27 mmol) とチオモルフォリン (0.041 ml、0.41 mmol) を用いた他は製造例 4.2 と同様にして、標題化合物 (6.1 mg、0.15 mmol、收率 5.4%) を得た。

製造例 4.6. N-[3-(4-(3,5,6-トリメチル-1-エノン-2-イルメチル)フエニル)ベンゾイル]ロビオニル

製造例 4.1 で得た 3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸 (2.5 mg、0.08 mmol)、イソブロピルアミン (0.010 ml、0.12 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.8 mg、0.12 mmol) を乾燥塩化メチレン (1 ml) 中、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマト

グラフィー (塩化メチレン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物 (1.8 mg、0.051 mmol、收率 6.4%) を得た。

製造例 4.7. N-[3-[4-(3,5,6-トリメチル-1-エノン-2-イルメチル)フエニル]ロビオニル]ビペリジン

3-[4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フエニル]プロピオニ酸 (2.5 mg、0.08 mmol) とビペリジン (0.012 ml、0.12 mmol) を用いた他は製造例 4.6 と同様にして標題化合物 (5.3 mg、0.14 mmol、收率 5.9%) を得た。

製造例 4.8. N-[3-[4-(3,5,6-トリメチル-1-エノン-2-イルメチル)フエニル]ロビオニル]モルフォリン

3-[4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フエニル]プロピオニ酸 (2.5 mg、0.08 mmol) とモルフォリン (0.010 ml、0.12 mmol) を用いた他は製造例 4.6 と同様にして標題化合物 (2.1 mg、0.055 mmol、收率 6.9%) を得た。

製造例 4.9. N-[3-[3-(3,5,6-トリメチル-1-エノン-2-イルメチル)フエニル]ロビオニル]イソブロピルアミン

3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フエニル]プロピオニ酸 (3.0 mg、0.096 mmol) とイソブロピルアミン (0.010 ml、0.12 mmol) を用いた他は製造例 4.6 と同様にして、標題化合物 (1.4 mg、0.040 mmol、收率 4.2%) を得た。

製造例 5.0. N-[3-[3-(3,5,6-トリメチル-1-

4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブロビオニル] ピベリジン

3 - [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブロビオニル (30 mg, 0.096 mmol) とピベリジン (0.010 ml, 0.12 mmol) を用いた他は製造例 4.6 と同様にして、標題化合物 (1.9 mg, 0.050 mmol, 収率 5.2%)を得た。

製造例 5.1. N - [3 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブロビオニル] モルフォリン

3 - [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブロビオニル (30 mg, 0.096 mmol) とモルフォリン (0.010 ml, 0.12 mmol) を用いた他は製造例 4.6 と同様にして、標題化合物 (2.5 mg, 0.066 mmol, 収率 6.9%)を得た。

製造例 5.2. 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル酢酸

工程 1. 4 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルペニジル) 安息香酸ジアソメチルケトン

製造例 2.1 の工程 2 で得た 4 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルペニジル) 安息香酸 (700 mg, 2.02 mmol) を用いた他は製造例 2.6 の方法 A の工程 1 と同様にして、標題化合物 (96 mg, 0.26 mmol)を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.07 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.0 Hz)

0 Hz)

FABMS (m/z) : 370 (M) +

工程 2. 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル酢酸

工程 1 で得た化合物 (96 mg, 0.26 mmol) を用いた他は製造例 2.6 の方法 A の工程 2 と同様にして、4 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルペニジル) フェニル酢酸を粗生成物として得た。これは、精製することなく、製造例 2.6 の方法 A の工程 3 と同様にして、標題化合物 (63 mg, 0.19 mmol)を得た。

製造例 5.3. N - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] モルフォリン

製造例 2.1 で得た 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸 (100 mg, 0.32 mmol) を用いた他は製造例 2.6 の方法 A の工程 1 と同様にして、4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸ジアソメチルケトンを粗生成物として得た。これを精製することなく、乾燥エタノール (5 ml) に溶解し、硝酸銀 (56 mg, 0.33 mmol)、モルフォリン (0.14 ml, 1.65 mmol) を加えて 1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3 ~ 1 : 4) で精製し、標題化合物を含む粗画分を得た。

この画分を再度、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 2 : 1) で精製し、標題化合物 (9 mg, 0.02 mmol, 収率 7%)を得た。

製造例 5.4. N - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] フェニルアセチル

セチル] ビペリジン。

製造例 5 2 で得た 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンソキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (2.1 mg, 0.063 mmol) とビペリジン (0.0094 ml, 0.095 mmol) を用いた他は製造例 4 6 と同様にして、標題化合物 (5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンソキノン-2-イルメチル) フェニルアセチルを得た。

製造例 5 5 . N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンソキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] チオモルフォリцин。

製造例 5 2 で得た 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンソキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (2.1 mg, 0.063 mmol) とチオモルフォリン (0.0096 ml, 0.095 mmol) を用いた他は製造例 4 6 と同様にして、標題化合物 (5, 1 mg, 0.012 mmol, 収率 1.9%) を得た。

製造例 5 6 . N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンソキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] イソプロピルアミン。

製造例 5 2 で得た 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンソキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (2.1 mg, 0.063 mmol) とイソプロピルアミン (0.008 ml, 0.095 mmol) を用いた他は製造例 4 6 と同様にして、標題化合物 (5, 1 mg, 0.014 mmol, 収率 2.2%) を得た。

製造例 5 7 . 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンソキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸。
工程 1 . 3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル) 安息香酸ジアゾメチルケトン。
製造例 4 1 の工程 4 で得た、3-(2, 3, 4, 5-テトラメト

キシ-6-メチルベンジル) 安息香酸 (56.0 mg, 1.6 mmol) を用いた他は製造例 2 6 の方法 Aの工程 1 と同様にして、標題化合物

(4.10 mg, 1.1 mmol, 収率 6.9%) を得た。

NMR (CDCl₃) : δ 0.8 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.84 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.53 (1H, m)

FABMS (m/z) : 370 (M) *.
工程 2 . 3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル) フェニル酢酸。

工程 1 で得た化合物 (41.0 mg, 1.1 mmol) を用いた他は製造例 2 6 の方法 Aの工程 2 と同様にして標題化合物 (37.0 mg, 1.01) を用いた他は製造例 4 6 と同様にして、標題化合物 (5, 1 mg, 0.3 mmol, 収率 9.3%) を得た。

NMR (CDCl₃) : δ 0.8 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.99-7.09 (3H, m), 7.21 (1H, m)

FABMS (m/z) : 360 (M) *.
工程 3 . 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸。

工程 2 で得た化合物 (37.0 mg, 1.03 mmol) を用いた他は製造例 2 6 の方法 Aの工程 3 と同様にして標題化合物 (33.0 mg, 1.00) を用いた他は製造例 4 6 と同様にして、標題化合物 (5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル) フェニルアセチルを得た。

製造例 5 8 . N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] ビペリジン。
工程 1 . 3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベ

ンジル) 安息香酸ジアゾメチルケトン。
製造例 4 1 の工程 4 で得た、3-(2, 3, 4, 5-テトラメト

用いた他は製造例 4-6 と同様にして、標題化合物 (4-3 mg, 0.12 mmol, 収率 44%) を得た。

製造例 5-7 で得た 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (90 mg, 0.27 mmol) とビペリジン (0, 0.40 ml, 0, 41 mmol) を用いた他は製造例 4-6 と同様にして、標題化合物 (35 mg, 0, 0.088 mmol, 収率 33%) を得た。

製造例 5-9. N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] チオモルフォリン

製造例 5-7 で得た 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (90 mg, 0.27 mmol) とチオモルフォリン (0, 0.40 ml, 0, 41 mmol) を用いた他は製造例 4-6 と同様にして、標題化合物 (47 mg, 0, 1 mmol, 収率 41%) を得た。

製造例 6-0. N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] モルフォリン

製造例 5-7 で得た 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (90 mg, 0.27 mmol) とモルフォリン (0, 0.35 ml, 0, 41 mmol) を用いた他は製造例 4-6 と同様にして、標題化合物 (41 mg, 0, 1 mmol, 収率 37%) を得た。

製造例 6-1. N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] イソブロビルアミン

製造例 5-7 で得た 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (90 mg, 0.27 mmol) とイソブロビルアミン (0, 0.35 ml, 0, 41 mmol)

を用いた他は製造例 4-6 と同様にして、標題化合物 (4-3 mg, 0.12 mmol, 収率 44%) を得た。

製造例 6-2. 4-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] -n-酪酸

工程 1. 3-[3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベニル) フェニル] プロピオン酸ジアゾメチルケトニン

製造例 3-1 の化合物の合成の時に中間体として得られた 3-[3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベニル) フェニル] プロピオン酸 (500 mg, 1, 34 mmol) を用いた他は製造例 2-6 の方法 Aの工程 1 と同様にして標題化合物 (330 mg, 0.83 mmol, 収率 62%) を得た。

NMR (^1H CDCl₃) : 2.07 (3 H, s), 2.58 (2 H, br oad), 2.89 (2 H, m), 3.65 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.93 (3 H, s), 3.94 (3 H, s), 3.98 (2 H, s), 5.17 (1 H, broad), 6.91-6.99 (3 H, m), 7.16 (1 H, m)

FABMS (m/z) : 398 (M) .

工程 2. 4-[3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベニル) フェニル] -n-酪酸

工程 1 で得た化合物 (330 mg, 0, 83 mmol) を用いた他は製造例 2-6 の方法 Aの工程 2 と同様にして標題化合物 (320 mg, 0.83 mmol, 収率 100%) を得た。

NMR (^1H CDCl₃) : 1.93 (2 H, m), 2.08 (3 H, s), 2.35 (2 H, m), 2.62 (2 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 3.92 (3 H, s)

9.4 (3-H, s), 3.99 (2H, s), 6.91 - 6.98 (

3H, m). 7.16 (1H, m)

FABMS (m/z) : 388 (M⁺)

工程 3. 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪

酸

工程 2 で得た化合物 (330mg、0.85mmol) を用いた他は製造例 2 の方法 Aの工程 3 と同様にして標題化合物 (290mg、0.81mmol、收率 9.8%)を得た。

製造例 6.3. N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]ビペリジン

製造例 6.2 で得た 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸 (73mg、0.20mmol) とビペリジン (0.030ml、0.30mmol) を用いた他は製造例 4.6 と同様にして標題化合物 (17mg、0.043mmol) を得た。

製造例 6.4. N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]チオモルフォリン

製造例 6.2 で得た 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸 (73mg、0.20mmol) とチオモルフォリン (0.030ml、0.30mmol) を用いた他は製造例 4.6 と同様にして標題化合物 (26mg、0.059mmol) を得た。

製造例 6.5. N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]イソプロピルアミン

104

105

二ル]ブタノイル]モルフォリン

製造例 6.2 で得た 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸 (73mg、0.20mmol) とモルフォリン (0.026ml、0.30mmol) を用いた他は製造例 4.6 と同様にして標題化合物 (28mg、0.066mmol、收率 3.3%)を得た。

製造例 6.6. N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]イソブロピルアミン

製造例 6.2 で得た 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸 (73mg、0.20mmol) とイソブロピルアミン (0.019ml、0.30mmol) を用いた他は製造例 4.6 と同様にして標題化合物 (17mg、0.043mmol) を得た。

製造例 6.7. 3-[1,2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸

工程 1. 2-[2-[ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)メチル]フェニル]-1-トキシ-3-ジオキサン

2-(2-ブロモフェニル)-1,3-ジオキサン (2.03g、8.90mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 1 と同様にして標題化合物 (1.64g、4.20mmol) を得た。NMR (CDCl₃) : 2.14 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.08-4.19 (2H, m), 4.43 (1H, d, J = 8, 8Hz), 6.37 (1H, s), 6.46 (1H,

d, J = 8, 8 Hz), 6, 97 (1 H, d, J = 7, 6 Hz), 7, 24 – 7, 30 (2 H, m), 7, 70 (1 H, d, J = 7, 6 Hz)

FABMS (m/z) : 390 (M+H) *

工程 2. 3 - [2 - [アセトキシ - 6 - メチルフェニル] メチル] ベンズアルデヒド

F

工程 1 で得た化合物 (640 mg, 1.64 mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 2 と同様にして標題化合物 (590 mg, 1.51 mmol)、収率 92 %を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.15 (3 H, s), 2.17 (3 H, s), 3.64 (3 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 3.95 (3 H, s), 7.33 (1 H, d, J = 7, 7 Hz), 7.45 (1 H, m), 7.53 (1 H, m), 7.88 (1 H, m), 7.94 (1 H, s), 10.20 (1 H, s)

FABMS (m/z) : 388 (M+H) *

工程 3. 3 - [2 - [アセトキシ - 6 - メチルフェニル] メチル] アクリル酸エチルエスチル

工程 2 で得た化合物 (590 mg, 1.51 mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 3 と同様にして標題化合物 (490 mg, 1.07 mmol)、収率 71 %を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.32 (3 H, s), 2.15 (3 H, s), 2.21 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 3.58 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 6.19 (1 H, d, J = 15, 7 Hz), 7.22 (2 H, m), 7.60 (1 H, m), 8.32 (1 H, d, J = 15, 8 Hz)

106

, 2.4 – 7, 33 (2 H, m), 7, 49 (1 H, m), 7, 60 (1 H, s), 7, 80 (1 H, d, J = 15, 7 Hz)

FABMS (m/z) : 458 (M+H) *

工程 4. 3 - [2 - (6 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラメトキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチルエスチル

工程 3 で得た化合物 (490 mg, 1.07 mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 4 と同様にして標題化合物 (230 mg, 0.58 mmol)、収率 54 %を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.36 (3 H, m), 2.00 (3 H, s), 3.64 (3 H, s), 3.96 (3 H, s), 4.11 (2 H, s), 4.29 (2 H, m), 6.40 (1 H, d, J = 15, 8 Hz), 6.71 (1 H, broad), 7.19 (2 H, m), 7, 59 (1 H, m), 8.22 (1 H, d, J = 15, 8 Hz)

FABMS (m/z) : 400 (M+H) *

工程 5. 3 - [2 - (6 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラメトキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチルエスチル

工程 4 で得た化合物 (133 mg, 0.34 mmol) を用いた他は製造例 2 の工程 1 と同様にして標題化合物 (71 mg, 0.19 mmol)、収率 56 %を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.02 (3 H, s), 3.64 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 3.96 (3 H, s), 4.12 (2 H, s), 6.75 (1 H, m), 7.21 – 7.25 (2 H, m), 7.60 (1 H, m), 8.32 (1 H, d, J = 15, 8 Hz)

FABMS (m/z) : 372 (M+H) *

107

工程 6. $3 - [2 - (5, 6-\text{ジメトキシ}-3-\text{メチル}-1, 4-\text{ベンゾキノン}-2-\text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{アクリル酸}$

工程 5 で得た化合物 (7.1mg 、 0.34mmol) を用いた他は製造

例 2 の工程 2 と同様にして標題化合物 (2.3mg 、 0.067mmol 、收率 35%) を得た。

製造例 6.8. $N - [3 - [2 - (5, 6-\text{ジメトキシ}-3-\text{メチル}-1, 4-\text{ベンゾキノン}-2-\text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{アクリロイル}] \text{チオモルフォリン}$

製造例 6.7 で得た $3 - [2 - (5, 6-\text{ジメトキシ}-3-\text{メチル}-1, 4-\text{ベンゾキノン}-2-\text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{アクリル酸}$ (2.0mg 、 0.058mmol) とチオモルフォリン (0.009ml 、 0.087mmol) を用いた他は製造例 4.6 と同様にして標題化合物 (1.0mg 、 0.023mmol 、收率 40%) を得た。

製造例 6.9. $3 - [2 - (5, 6-\text{ジメトキシ}-3-\text{メチル}-1, 4-\text{ベンゾキノン}-2-\text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{プロピオン酸}$

工程 1. $3 - [2 - (6-\text{メチル}-2, 3, 4, 5-\text{テトラメトキシベンゾン}-2-\text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{アクリルエスチル}$

製造例 6.7 の工程 4 で得た $3 - [2 - (6-\text{メチル}-2, 3, 4, 5-\text{テトラメトキシベンゾン}-2-\text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{アクリル酸エチルエスチル}$ (8.5mg 、 0.21mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 5 と同様にして標題化合物 (8.0mg 、 0.20mmol 、收率 95%) を得た。

NMR (CDCl_3 ,) : $1.27 (\text{3H}, \text{m}), 2.03 (\text{3H}, \text{s}), 2.68 (2\text{H}, \text{m}), 3.11 (2\text{H}, \text{m}), 3.61 (3\text{H}, \text{m}), 3.81 (3\text{H}, \text{m}), 4.02 (\text{M} + \text{H})^+$

工程 2. $3 - [2 - (6-\text{メチル}-2, 3, 4, 5-\text{テトラメトキシベンゾン}-2-\text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{プロピオン酸}$

1.09

工程 1 の工程 6 と同様にして標題化合物 (6.3mg 、 0.17mmol 、收率 85%) を得た。

NMR (CDCl_3 ,) : $2.03 (\text{3H}, \text{s}), 2.75 (2\text{H}, \text{m}), 3.12 (2\text{H}, \text{m}), 3.61 (3\text{H}, \text{s}), 3.81 (3\text{H}, \text{s}), 3.91 (3\text{H}, \text{s}), 3.96 (3\text{H}, \text{s}), 3.98 (2\text{H}, \text{s}), 6.65 (1\text{H}, \text{d}, \text{J} = 7.6 \text{Hz}), 7.06 (1\text{H}, \text{m}), 7.13 (1\text{H}, \text{m}), 7.20 (1\text{H}, \text{d}, \text{J} = 7.2 \text{Hz})$

FABMS (m/z) : $374 (\text{M} + \text{H})^+$

工程 3. $3 - [2 - (5, 6-\text{ジメトキシ}-3-\text{メチル}-1, 4-\text{ベンゾキノン}-2-\text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{プロピオニ酸}$

工程 2 で得た化合物 (6.3mg 、 0.17mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 7 と同様にして標題化合物 (5.0mg 、 0.15mmol 、收率 88%) を得た。

製造例 7.0. $N - [3 - [2 - (5, 6-\text{ジメトキシ}-3-\text{メチル}-1, 4-\text{ベンゾキノン}-2-\text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{プロピオニ酸}$

工程 6.9 で得た $3 - [2 - (5, 6-\text{ジメトキシ}-3-\text{メチル}-1, 4-\text{ベンゾキノン}-2-\text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{プロピオニ酸}$

-1, 4 - ベンゾキノン-2 - イルメチル) フェニル] プロピオニ酸

酸（2.0 mg、0.058 mmol）とビペリジン（0.009 ml、0.087 mmol）を用いた時は製造例4.6と同様にして標題化合物（8.4 mg、0.020 mmol、収率34%）を得た。

製造例7.1. N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンソキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]モルフォリン

製造例6.9で得た3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンソキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニ酸（2.5 mg、0.070 mmol）とモルフォリン（0.009 ml、0.11 mmol）を用いた時は製造例4.6と同様にして標題化合物（1.0 mg、0.024 mmol、収率34%）を得た。

製造例7.2. N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンソキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]チオモルフオリン

製造例6.9で得た3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンソキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニ酸（2.5 mg、0.070 mmol）とチオモルフォリン（0.011 ml、0.11 mmol）を用いた時は製造例4.6と同様にして標題化合物（1.0 mg、0.024 mmol、収率34%）を得た。

製造例7.3. N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンソキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソプロピルアルミニン

製造例6.9で得た3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンソキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニ酸（1.5 mg、0.044 mmol）とイソプロピルアルミニン（0.005 ml、0.066 mmol）を用いた時は製造例4.6と同様にして標題化合物（4.7 mg、0.012 mmol、収率27%）を得た。

製造物番号	構造	性状(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
1		結晶(139-141) 344(M)(EIMS)	209(3H, s), 262(2H, m), 289(2H, m), 308(2H, s), 399(6H, s), 695-730(4H, m)	
2		結晶(203-205) 343(M+H)+	209(3H, s), 387(2H, s), 400(6H, s), 639(1H, d), 722(2H, d), 747(2H, d), 773(1H, d)	
3		結晶(65-67) 414(M+H)+	208(3H, s), 257(2H, m), 293(2H, m), 320-340(2H, m), 345-355(4H, m), 355-365(4H, m), 381(2H, s), 398(3H, s), 399(4H, m), 710(4H, s)	
4		結晶(65-67) 429(M)(EIMS)	209(3H, s), 225-265(4H, m), 257(2H, m), 291(2H, s), 355-495(2H, m), 381(2H, s), 399(6H, s), 712(4H, m)	
5		結晶(114-116) 446(M+H)+	209(3H, s), 210-220(1H, m), 250-270(4H, m), 270- 285(2H, m), 285-300(2H, m), 380-388(2H, m), 385(1H, m), 398(1H, m), 712(4H, m), 390-455(1H, m), 712(4H, m), 7124(1H, s), 380(2H, m), 383-300(2H, m), 388(2H, m), 395-410(1H, m)	

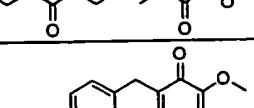
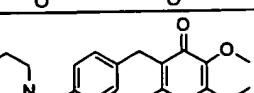
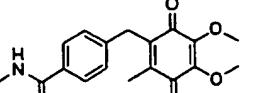
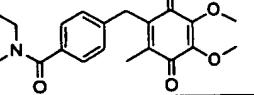
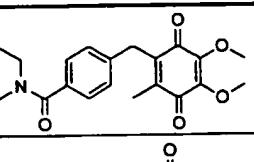
製造物番号	構造	性状(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
6		結晶(104-105) 462(M+H)+	210(3H, s), 250-270(4H, m), 285-300(4H, m), 370- 700-720(4H, m), 390(3H, m), 399(3H, s), 400-415(2H, m), 355(2H, m), 207(3H, s), 256(2H, m), 291(2H, m)	
7		結晶(63-64) 412(M+H)+	152(6H, m), 207(3H, s), 257(2H, m), 291(2H, m), 399(3H, s), 710(4H, m), 354(2H, m), 380(2H, m), 393(3H, s), 207(3H, s), 251(2H, m), 292(3H, s), 392(3H, s)	
8		油状物 372(M+H)+	207(3H, s), 257(2H, m), 291(2H, m), 292(3H, s), 398(3H, s), 710(4H, m), 346(2H, m), 381(2H, s), 397(3H, s), 399(3H, s), 400(1H, m), 291(2H, m), 392(3H, s)	
9		結晶(114-116) 386(M+H)+	106(6H, d), 207(3H, s), 237(2H, m), 290(2H, m), 380(3H, s), 245(2H, m), 292(2H, m), 333(2H, m), 395(2H, m), 398(3H, s), 400(1H, m), 505(1H, broad), 709(4H, s), 400(1H, m), 505(1H, broad), 709(4H, s)	
10		結晶(97-98) 388(M+H)+	208(3H, s), 245(2H, m), 292(2H, m), 333(2H, m), 395(2H, m), 398(6H, m), 380(2H, m), 398(6H, s), 567(1H, broad), 710(4H, m)	

製造物番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
11		結晶(119-121)	434(M+H) ⁺	7.08(4H, s), 7.17(2H, m), 7.28(3H, m), 5.55(1H, broad), 3.98(4H, s), 2.47(2H, m), 2.93(2H, m), 3.80(2H, s), 2.06(3H, s), 2.37(2H, m), 3.08(2H, s), 3.93(3H, s), 6.77(1H, d, J=15.4Hz), 2.66(4H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 7.64(1H, d, J=15.4Hz)
12		結晶(118-119)	448(M+H) ⁺	2.06(3H, s), 2.37(2H, m), 2.72(2H, m), 2.88(2H, m), 3.47(2H, m), 3.82(2H, s), 3.98(6H, m), 5.27(1H, broad), 7.08(6H, m), 7.20-7.29(3H, m), 6.77(1H, d, J=15.4Hz), 2.66(4H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 7.64(1H, d, J=15.4Hz)
13		結晶(124-125)	412(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 3.17(8H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 7.64(1H, d, J=15.4Hz), 2.66(4H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 7.64(1H, d, J=15.4Hz)
14		結晶(120-121)	428(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.66(4H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 7.64(1H, d, J=15.4Hz), 2.66(4H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 7.64(1H, d, J=15.4Hz)
15		結晶(162-163)	410(M+H) ⁺	1.50-1.75(6H, m), 2.08(3H, s), 3.45-3.75(4H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 6.83(1H, d, J=15.4Hz), 2.08(3H, s), 3.06(2H, s), 3.15(3H, s), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 7.61(1H, d, J=15.4Hz), 2.12(2H, m), 7.39(1H, d, J=15.4Hz), 7.17(2H, m), 7.41(2H, m), 7.59(1H, d, J=15.4Hz), 7.17(2H, m), 7.28-7.36(5H, m), 6.80(1H, d, J=15.4Hz), 7.15(2H, m), 7.40(2H, m), 7.59(1H, d, J=15.4Hz)

製造物番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
16		結晶(93-94)	370(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 3.06(2H, s), 3.15(3H, s), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 6.83(1H, d, J=15.4Hz), 7.18(2H, m), 7.28-7.36(5H, m), 6.80(1H, d, J=15.4Hz), 7.61(1H, d, J=15.4Hz)
17		結晶(118-119)	384(M+H) ⁺	1.22(6H, d, J=6.5Hz), 2.08(3H, s), 3.06(2H, s), 3.15(3H, s), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 4.21(1H, m), 5.35(1H, broad), 6.28(1H, d, J=15.4Hz), 7.17(2H, m), 7.39(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.4Hz), 7.17(2H, m), 7.39(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.4Hz)
18		結晶(114-115)	386(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.51(5H, m), 3.05(2H, s), 3.80(2H, m), 3.86(1H, d, J=15.4Hz), 6.26(1H, d, J=15.4Hz), 7.15(2H, m), 7.28-7.36(5H, m), 6.80(1H, d, J=15.4Hz), 7.17(2H, m), 7.39(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.4Hz)
19		結晶(124-125)	432(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 3.85(2H, m), 3.99(6H, s), 4.57(2H, d, J=15.6Hz), 7.28-7.36(5H, m), 6.80(1H, d, J=15.6Hz), 7.17(2H, m), 7.28-7.36(5H, m), 6.80(1H, d, J=15.6Hz), 7.17(2H, m), 7.39(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.6Hz)
20		結晶(141-142)	446(M+H) ⁺	3.99(6H, s), 5.34(1H, broad), 6.25(1H, m), 7.39(2H, m), 7.38(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.4Hz), 7.16(2H, m), 7.22(2H, m), 7.32(2H, m), 7.38(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.4Hz)

WO 01/21206

PCT/JPOO/06364

登记号	药品	性状(颗粒/片)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
21		粉末	317(M+H) ⁺	720(3H, s), 391(3H, s), 400(3H, s), 727(2H, m), 799(2H, m)
22		粉末	386(M+H) ⁺	208(3H, s), 368(8H, broad), 386(2H, s), 400(6H, s), 722(2H, m), 731(2H, m)
23		粉末	358(M+H) ⁺	125(6H, d, J=6.9Hz), 207(3H, s), 388(2H, s), 398(3H, m), 399(3H, s), 427(1H, m), 582(1H, broad d), 722(2H, m), 739(3H, s), 746(2H, m)
24		粉末	384(M+H) ⁺	154-166(6H, m), 208(3H, s), 349-368(4H, broad), 386(2H, m), 711(9H, m), 729(2H, m)
25		粉末	402(M+H) ⁺	208(3H, s), 244(4H, broad), 360-410(4H, broad), 386(2H, s), 400(6H, s), 712(2H, m), 728(2H, m)

数据项序号	描述	FABMS(m/z)	NMR(CDCl_3 , δ)	性状(融点, °C)
36		343(M+H) ⁺	粉末	211(CH, s), 3.89(DH, s), 4.00(DH, s), 6.42(DH, d, $J=15.4\text{Hz}$) 7.15-7.50(DH, m), 7.73(DH, m), 7.75-7.86(DH, broad), 7.95-8.00(DH, m), 8.62(DH, d, $J=15.4\text{Hz}$)
37		410(M+H) ⁺	油状物	1.61-1.71(GH, m), 2.09(GH, s), 3.57-3.66(GH, broad), 3.86(DH, m), 4.00(DH, s), 6.98(DH, m), 7.55(DH, m), 7.95-8.00(DH, m), 8.62(DH, d, $J=15.4\text{Hz}$)
38		412(M+H) ⁺	油状物	2.09(CH, s), 3.73(GH, m), 3.88(DH, s), 4.00(DH, s), 6.80(CH, broad), 7.15-7.37(DH, m), 7.93(DH, m), 8.62(DH, d, $J=15.4\text{Hz}$) 7.95-8.00(DH, m), 8.62(DH, d, $J=15.4\text{Hz}$)
39		384(M+H) ⁺	油状物	1.22(GH, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.09(GH, s), 3.88(DH, s), 4.00(DH, s), 4.21(DH, m), 5.42(DH, broad), 6.31(DH, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.15-7.33(DH, m), 7.54(DH, d, $J=15.4\text{Hz}$)
40		428(M+H) ⁺	油状物	2.09(CH, s), 2.68(DH, m), 3.86(DH, s), 3.94(DH, broad), 4.00(CH, s), 6.93(DH, m), 7.60(DH, s), 8.60(DH, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.60(DH, m), 8.60(DH, d, $J=15.4\text{Hz}$) 7.60(DH, m), 8.60(DH, d, $J=15.4\text{Hz}$)

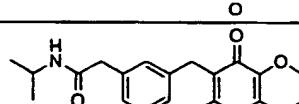
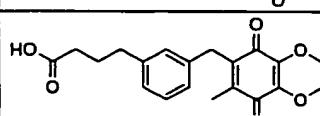
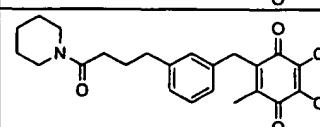
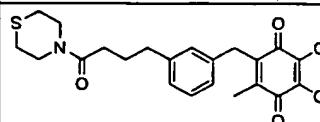
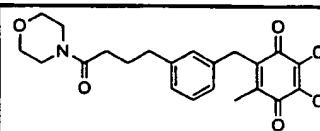
W0 01/21206

卷之三

鉴定序号	特征	性质(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
41		粉末 317(M+H) ⁺	208(3H, s), 388(2H, s), 399(6H, s), 735-740(2H, m), 759-793(2H, m)	
42		粉末 358(M+H) ⁺	125(3H, s), 127(3H, s), 209(3H, s), 388(2H, s), 399(3H, s), 400(3H, s), 40(1H, d, J=7.1Hz), 726-733(2H, m), 751(1H, d, J=7.1Hz)	
43		粉末 384(M+H) ⁺	150(2H, broad), 167(4H, broad), 208(3H, s), 330(2H, broad), 37(2H, broad), 379(1H, m), 399(3H, s), 400(3H, s), 720(3H, m), 729(1H, m)	
44		粉末 386(M+H) ⁺	208(3H, s), 347-382(8H, broad), 386(2H, s), 399(6H, m), 721-733(4H, m)	
45		粉末 402(M+H) ⁺	208(3H, s), 261-266(4H, broad), 357-386(6H, broad), 399(6H, s), 718-733(4H, m)	

鉴定序号	特征	性质(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
46		粉末 354(M+H) ⁺	105(6H, d, J=8.6Hz), 201(6H, s), 208(3H, s), 237(2H, broad), 299(2H, m), 312(2H, m), 403(1H, m), 505(1H, m), 708(4H, s)	
47		粉末 380(M+H) ⁺	143-150(6H, broad), 201(6H, s), 209(3H, s), 257(2H, m), 290(2H, m), 312(2H, m), 354(2H, m), 382(2H, m), 710(4H, s)	
48		粉末 382(M+H) ⁺	201(6H, s), 209(3H, s), 257(2H, m), 292(2H, m), 349(2H, m), 361(4H, broad), 383(2H, m), 710(4H, s)	
49		粉末 354(M+H) ⁺	107(6H, d, J=6.5Hz), 202(6H, s), 208(3H, s), 238(2H, broad), 299(2H, m), 403(1H, m), 509(1H, m), 700(3H, m), 716(1H, m)	
50		粉末 380(M+H) ⁺	146-149(6H, broad), 202(6H, s), 208(3H, s), 237(2H, broad), 299(2H, m), 312(2H, m), 355(2H, m), 384(2H, m), 698-704(3H, m), 717(1H, m)	

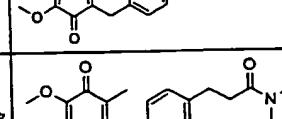
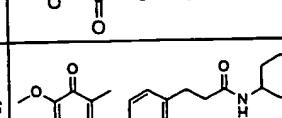
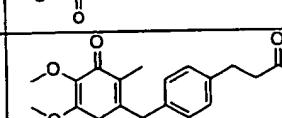
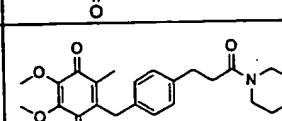
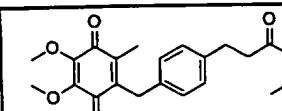
•

基团	FABMS/m/z	色块(吸收λ ₀)	色块(吸收λ ₀)	基团(吸收λ ₀)	基团(吸收λ ₀)	NMR(CDCl ₃ , δ)	基团
61	372(M+H) ⁺	酚类	107(GH, d, J=8.6Hz) 208(3H, s) 349(2H, s) 384(2H, s) 400(GH, s) 404(1H, m) 514(1H, broad) 708(3H, m) 725(1H, m)				
62	359(M+H) ⁺	油状物	193(2H, m) 209(3H, s) 239(2H, m) 263(2H, m) 282(3H, s) 339(6H, s) 639-703(3H, m) 718(1H, m)				
63	426(M+H) ⁺	油状物	151-153(6H, m) 192(2H, m) 208(3H, s) 231(2H, m) 262(4H, m) 333(2H, m) 208(3H, s) 339(3H, s) 400(3H, s) 639-704(3H, m) 718(1H, m)				
64	444(M+H) ⁺	油状物	194(2H, m) 203(3H, s) 239(2H, m) 259-265(6H, m) 366(2H, m) 382(2H, s) 387(2H, m) 400(3H, s) 639-703(3H, m) 718(1H, m)				
65	428(M+H) ⁺	油状物	194(2H, m) 208(3H, s) 230(2H, m) 263(2H, m) 333(2H, m) 366-369(6H, m) 400(3H, s) 639-703(3H, m) 718(1H, m)				

25

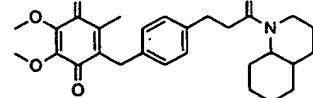
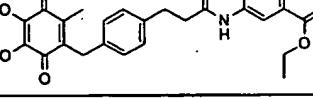
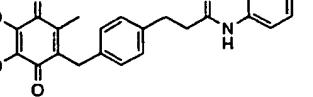
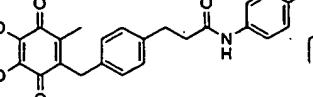
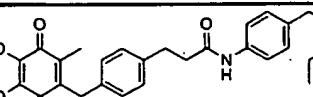
编号	特征	重量(毫克)	FABMS(M+H) ⁺	NMR(¹ H, CDCl ₃ , δ)
74		38mg(29%)	油状物	442(M+H) ⁺ . 1.82-1.98(4H, m), 2.08(3H, m), 2.52(2H, m), 2.93(1H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.33(3H, m), 3.36-3.40(1H, m), 3.50-3.53(1H, m), 3.81(2H, m), 3.98(3H, m), 3.99(3H, m), 4.24(1H, m), 7.10(4H, m).
75		34mg(25%)	粉末	460(M+H) ⁺ . 1.86(1H, m), 2.07(3H, m), 2.37(2H, m), 2.53(1H, m), 2.66(1H, m), 2.98(2H, m), 3.01(2H, m), 3.55(1H, d), 3.84(4H, m), 3.99(3H, m), 7.22(5H, m).
76		36mg(27%)	油状物	442(M+H) ⁺ . 1.82-1.98(4H, m), 2.08(3H, m), 2.52(2H, m), 2.93(1H, m), 3.15-3.22(1H, m), 3.33(3H, m), 3.36-3.40(1H, m), 3.50-3.53(1H, m), 3.81(2H, m), 3.98(3H, m), 4.24(1H, m), 7.10(4H, m).
77		79mg(58%)	油状物	458(M+H) ⁺ . 1.90-2.16(4H, m), 2.08(3H, m), 2.38-2.63(2H, m), 2.93(1H, m), 3.18(2H, m), 3.37(1H, m), 3.56(1H, m), 3.73(3H, m), 7.12(4H, m).
78		61mg(23%)	粉末	531(M+H) ⁺ . 2.17(4H, m), 2.52(3H, m), 2.63(2H, m), 2.95(2H, m), 3.24(2H, m), 3.22(2H, m), 3.54(2H, m), 3.78(2H, m), 4.18(1H, m), 7.09(2H, m).

序号	别名	重量(毫克)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)	结构
84		63mg(45%)	460(M ⁺)	7.07(4H, s), 7.16-7.22(4H, m), 7.39(6H, m), 7.47(1H, m), 7.55(1H, d, J=7.4Hz).	
85		69mg(54%)	426(M ⁺)	2.83-2.93(2H, m), 3.68(0.5H, m), 3.81(2H, s), 2.17-2.40(2H, m), 2.55-2.66(2H, m), 7.09-7.13(4H, m).	
86		20mg(15%)	440(M ⁺)	1.96(6H, d, J=7.0Hz), 1.42-1.63(5H, m), 1.73-1.96(1H, d, J=7.0Hz), 1.42-1.88(2H, m), 1.74-1.93(6H, m), 1.95-2.02(1H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.59(2H, m), 2.90-2.96(2H, m), 3.68(1H, m), 3.81(2H, m), 3.92-3.95(1H, m), 3.99(3H, s), 4.00(1H, broad), 4.77(1H, broad), 7.08-7.14(4H, m), 7.39(2H, m), 7.48(3H, s), 7.58(3H, s), 7.98(3H, s), 7.99(3H, s), 8.08-8.12(4H, m), 8.27-8.31(4H, m), 8.42(1H, m), 8.50-8.55(1H, m), 8.70-8.74(4H, m).	
87		64mg(50%)	428(M ⁺)	1.52-1.55(1H, m), 1.74-1.88(2H, m), 1.95-2.02(1H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.59(2H, m), 2.90-2.96(2H, m), 3.68(1H, m), 3.81(2H, m), 3.92-3.95(1H, m), 3.99(3H, s), 4.02(1H, m), 4.21(1H, m), 4.50-5.45(1H, m), 7.09-7.14(4H, m), 7.39(2H, m), 7.48(3H, s), 7.58(3H, s), 7.98(3H, s), 7.99(3H, s), 8.08-8.12(4H, m), 8.27-8.31(4H, m), 8.42(1H, m), 8.50-8.55(1H, m), 8.70-8.74(4H, m).	
88		48mg(36%)	442(M ⁺)	1.01-1.05(3H, m), 2.08(3H, s), 2.43-2.71(3H, m), 2.89-3.11(3H, m), 3.58-3.66(2H, m), 3.78-3.93(3H, s), 4.19-4.79(1H, m), 7.08-7.13(4H, m), 7.39(1H, m), 7.48(2H, m), 7.58-7.63(3H, m), 7.99(3H, s), 8.08-8.12(4H, m), 8.27-8.31(4H, m), 8.42(1H, m), 8.50-8.55(1H, m), 8.70-8.74(4H, m).	

序号	杂质	重量(毫克)	FABMS/m/z	NMRCDCl ₃ , δ
79		41mg(30%)	粉末	455(M+H) ⁺ . 143-160(2H, m). 180-192(2H, m). 208(3H, m). 234(1H, m). 252(2H, m). 261(1H, m). 289-297(3H, m). 378(1H, m). 381(2H, m). 382(1H, m). 399(1H, m). 528(1H, m). broad. 551(1H, m). 598(1H, m). 737(1H, m). 254(2H, m). 263(1H, m). 289-297(3H, m).
80		59mg(38%)	粉末	517(M+H) ⁺ . 129-135(2H, m). 182(2H, m). 207(3H, m). 209(2H, m). 238-242(2H, m). 276(2H, m). 287-291(2H, m). 314(1H, d, J=8.1Hz). 317(6H, m). 380(4H, m). 514(1H, d, J=8.1Hz). 708(4H, m). 724-733(4H, m).
81		68mg(53%)	油状物	426(M+H) ⁺ . 092(3H, m). 096-1.01(2H, m). 155-156(3H, m). 171-172(3H, m). 208(3H, m). 243-269(4H, m). 289- 1.10 and 1.21(2H, m). 203(1H, m). 287-291(2H, m). 371(2H, m). 382(1H, m). 399(1H, m). 400(3H, m). 458(1H, m). 707-713(4H, m).
82		120mg(78%)	油状物	511(M+H) ⁺ . 300(3H, m). 320-349(5H, m). 399(1H, m). 412(1H, m). 381(2H, m). 398(3H, m). 399(1H, m). 465(1H, m). 708-711(4H, m).
83		59mg(46%)	油状物	426(M+H) ⁺ . 1.10-1.17(3H, m). 124-137(1H, broad). 150- 1.58(5H, m). 208(3H, m). 233-267(2H, m). 290- 1.31(2H, m). 199(3H, m). 356(0.5H, m). 425(0.5H, m). 483(0.5H, broad). 708-713(4H, m).

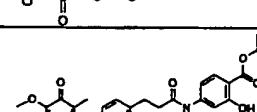
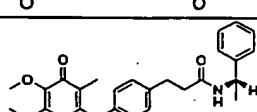
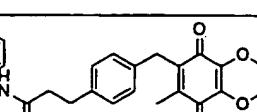
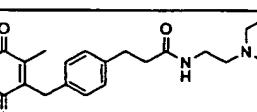
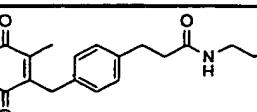
序号	物質名	量(毫克)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
104		46mg(40%)	油状物	402(M+H) ⁺ δ, m, 3.81(2H, m), 3.99(6H, m), 5.40(1H, m), 7.10(4H, m), 2.91(2H, m), 3.40-3.41(1H, m), 3.52-3.56(1H, m), 1.06(3H, d, J=7.1Hz), 2.08(3H, m), 2.12-2.46(2H, m), 2.21(2H, m), 3.21(1H, m), 3.71(1H, m), 2.68(2H, m), 2.92(2H, m), 3.19-3.25(1H, m), 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 1.28-1.70(4H, m), 2.08(3H, m), 3.22(1H, m), 2.68(2H, m), 3.78(1H, m), 3.71(1H, m), 3.29(3H, s), 4.15-4.21(3H, m), 5.37(1H, m), 7.08-7.14(4H, m).
105		91mg(63%)	油状物	484(M+H) ⁺ δ, m, 3.81(2H, m), 3.71(1H, m), 3.78(1H, m), 3.98(3H, s), 2.25(1H, m), 2.68(2H, m), 2.92(2H, m), 3.19-3.25(1H, m), 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 1.28-1.70(4H, m), 2.08(3H, m), 3.22(1H, m), 2.68(2H, m), 3.78(1H, m), 3.71(1H, m), 3.29(3H, s), 4.15-4.21(3H, m), 5.37(1H, m), 7.08-7.14(4H, m).
106		93mg(70%)	油状物	441(M+H) ⁺ δ, m, 3.81(2H, m), 3.83(1H, m), 3.98(3H, s), 2.29(3H, s), 1.78(3H, m), 1.93(1H, m), 2.04(1H, m), 2.08(3H, m), 3.29(3H, s), 2.40(1H, m), 2.68(2H, m), 2.92(2H, m), 3.29(3H, s), 7.11(4H, m).
107		110mg(76%)	油状物	484(M+H) ⁺ δ, m, 3.81(2H, m), 3.71(1H, m), 3.78(1H, m), 3.98(3H, s), 2.25(1H, m), 2.68(2H, m), 2.92(2H, m), 3.29(3H, s), 1.78(3H, t, J=7.1Hz), 1.29-1.48(1H, m), 1.58-1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.22-1.41(1H, m), 2.08(3H, m), 2.02(1H, m), 2.08(3H, m), 2.25-2.26(1H, m), 3.26-3.33(2H, m), 3.66-3.75(1H, m), 3.81(2H, m), 3.98(3H, s), 4.11-4.16(3H, s), 4.65(0.5H, m), 7.10(4H, m).
108		140mg(90%)	粉末	512(M+H) ⁺ δ, m, 3.81(2H, m), 3.99(6H, s), 6.92(4H, m), 7.04-7.15(6H, m), 2.07(3H, t, J=7.1Hz), 2.61(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, m), 7.30-7.38(4H, m).

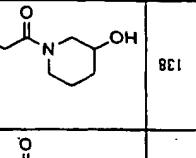
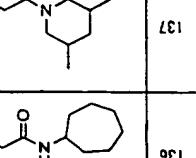
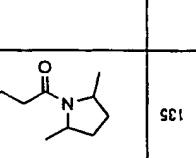
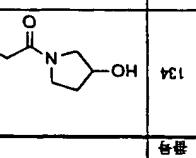
序号	结构	质量(收率)	溶剂	FABMS(C ₆ H ₆)	- NMR(CDCl ₃ , δ)
66		120mg(84%)	acet	480(M+H) ⁺	207(3H, s), 261(2H, m), 300(2H, m), 375(3H, s), 377(3H, s), 381(2H, m), 398(6H, s), 693(1H, broad) 695(1H, broad) 822(1H, m), 693(2H, m), 695(1H, broad) 696(1H, broad) 712(4H, m)
100		71mg(48%)	酚类	492(M+H) ⁺	1,38(3H, m), 2,08(3H, s), 2,66(2H, m), 301(2H, m), 345(2H, m), 395(6H, s), 715(1H, broad) 751(2H, m), 758(2H, m), 761(2H, m), 778(7H, broad) 798(2H, m), 798(1H, m)
101		63mg(41%)	酚类	510(M+H) ⁺	2,08(3H, s), 2,61(2H, m), 300(2H, m), 381(5H, s), 398(6H, s), 712(4H, m), 767(2H, m), 768(2H, m), 769(8H, s), 770(1H, broad) 771(1H, m)
102		94mg(56%)	酚类	556(M+H) ⁺	2,07(3H, s), 2,67(2H, m), 301(2H, m), 381(2H, s), 398(6H, s), 712(4H, s), 743(1H, broad), 759(1H, broad), 795(2H, s)
103		31mg(20%)	酚类	480(M+H) ⁺	2,08(3H, s), 2,60(2H, m), 300(2H, m), 338(12H, s), 398(6H, s), 671(1H, m), 678(1H, m), 693(1H, m), 695(1H, m), 731(1H, broad)

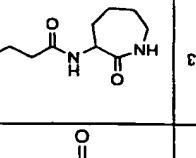
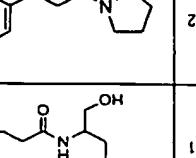
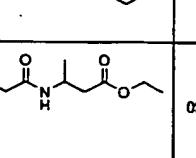
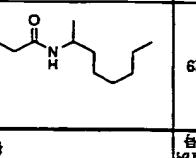
样品号	特征	重量(毫克)	性质	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
109		59mg(43%)	油状物	466(M+H) ⁺	δ, 3.98(3H, m), 2.95(2H, broad), 2.07(1H, broad), 2.08(3H, s), 0.98-1.76(13H, broad)
110		130mg(88%)	油状物	492(M+H) ⁺	1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.07(3H, m), 2.64(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, m), 4.22-4.38(3H, m), 7.12(4H, m), 7.20(1H, m), 7.36(1H, m), 7.78-7.93(3H, m)
111		72mg(52%)	粉末	459(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 3.00(2H, m), 3.71(2H, s), 3.81(2H, m), 3.99(6H, m), 1.22(6H, d, J=6.9Hz), 2.07(3H, s), 2.60(2H, m), 6.96(1H, broad, s), 7.09-7.16(6H, m), 7.32(2H, m)
112		130mg(94%)	粉末	462(M+H) ⁺	1.22(6H, d, J=6.9Hz), 2.07(3H, s), 2.60(2H, m), 6.96(1H, broad, s), 7.09-7.16(6H, m), 7.32(2H, m)
113		60mg(41%)	粉末	490(M+H) ⁺	0.88(3H, t, J=6.7Hz), 1.27-1.35(4H, m), 1.56-1.63(2H, m), 2.07(3H, s), 2.31-2.62(4H, m), 3.00(2H, m), 2.07(3H, s), 2.38(12H, s), 3.08(6H, s), 6.96(1H, broad, s), 7.11-7.15(6H, m), 7.31(2H, m)

W001/21206

www.0101206

序号	化学结构	元素分析 NMR(CDCl ₃ , δ)	FABMS(ESI ⁻)	重量(毫克)
119		1.60(9H, s), 2.08(3H, s), 3.81(2H, m), 7.88(1H, m), 9.98(1H, m), 11.12(1H, s), 11.13(1H, m). 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 2.07(3H, s), 2.43(2H, m), 5.09(1H, m), 5.49(1H, m), 7.07(4H, s), 7.21(2H, m), 7.24(2H, m), 7.25(7-33(3H, m).	88mg(33%)	油状物 536(M+H) ⁺
120		1.40(3H, d, J=6.8Hz), 2.07(3H, s), 2.43(2H, m), 5.09(1H, m), 5.49(1H, m), 7.07(4H, s), 7.21(2H, m), 7.24(2H, m), 7.25(7-33(3H, m).	75mg(61%)	油状物 448(M+H) ⁺
121		1.40(3H, d, J=7.0Hz), 2.08(3H, s), 2.43(2H, m), 5.09(1H, m), 5.49(1H, m), 7.07(4H, s), 7.21(2H, m), 7.24(2H, m), 7.25(7-33(3H, m).	80mg(58%)	油状物 448(M+H) ⁺
122		2.07(3H, s), 2.38-2.48(8H, m), 2.90(2H, m), 3.23(2H, m), 5.09(1H, m), 5.49(1H, m), 7.07(4H, s), 7.21(2H, m), 7.24(2H, m), 7.25(7-33(3H, m).	39mg(28%)	粉末 457(M+H) ⁺
123		0.90(9H, s), 1.32(2H, m), 2.07(3H, s), 2.40(2H, m), 3.80(2H, m), 3.81(2H, m), 7.09(4H, s), 7.19(1H, m), 7.20(2H, m), 7.21(2H, m), 7.24(2H, m), 7.25(7-33(3H, m).	68mg(53%)	油状物 428(M+H) ⁺

登录号	物质	重量(毫克)	性质	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
136		35mg(27%)	油状物	428(M+H) ⁺	1.33-1.92(4.7H, m) 2.09-2.08(totai 3H, both s) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.11(4H, m) 2.61(2H, m) 2.92(2H, m) 3.02-3.03(3H, m) 3.03(1H, broad) 7.11(4H, m)
137		72mg(55%)	油状物	440(M+H) ⁺	0.71(1H, m) 0.83-0.88(totai 6H, both d, J=6.6, 6.5Hz) 1.37-1.54(1.8H, broad) 1.75-1.98(2.2H, m) 2.09(3H, m) 2.40(0.7H, m) 2.58(2H, m) 2.80(2H, m) 3.02(0.3H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.59(0.8H, broad) 7.11(4H, m)
138		35mg(27%)	油状物	428(M+H) ⁺	1.33-1.92(4.7H, m) 2.09-2.08(totai 3H, both s) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.11(4H, m) 2.61(2H, m) 2.92(2H, m) 3.02-3.03(3H, m) 3.03(1H, broad) 7.11(4H, m)
139		79mg(60%)	粉末	440(M+H) ⁺	0.71(1H, m) 0.83-0.88(totai 6H, both d, J=6.6, 6.5Hz) 1.37-1.54(1.8H, broad) 1.75-1.98(2.2H, m) 2.09(3H, m) 2.40(0.7H, m) 2.58(2H, m) 2.80(2H, m) 3.02(0.3H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.59(0.8H, broad) 7.09(4H, s)

登录号	物质	重量(毫克)	性质	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
133		43mg(32%)	粉末	455(M+H) ⁺	0.87(1H, broad) 1.22(2H, broad) 2.02(2H, m) 2.07(3H, s) 2.50(2H, m) 2.91(2H, m) 3.25(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.48(1H, m) 5.07(1H, broad) 6.80(1H, broad) 7.09(4H, s)
132		49mg(41%)	油状物	398(M+H) ⁺	1.80-1.90(4H, m) 2.08(3H, s) 2.52(2H, m) 2.93(2H, m) 3.28(2H, m) 3.45(2H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.11(4H, m)
131		49mg(39%)	粉末	444(M+H) ⁺	0.87(3H, m) 1.22-1.37(6H, m) 2.08(3H, s) 2.23(1H, broad) 7.10(4H, s) 2.46(2H, m) 2.92(2H, m) 3.48(1H, m) 3.54(1H, m) 3.81(2H, s) 3.86(1H, m) 3.99(6H, s) 3.73(1H, m) 4.32(1H, m) 5.98(1H, broad) 7.09(4H, m)
130		59mg(43%)	油状物	458(M+H) ⁺	1.1-1.43H, d, J=6.7Hz) 1.26(3H, m) 2.07(3H, s) 2.38-2.45(4H, m) 2.89(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.13(2H, m) 4.32(1H, m) 5.98(1H, broad) 7.09(4H, m)
129		62mg(45%)	粉末	456(M+H) ⁺	0.87(3H, m) 1.03(3H, s) 1.32(10H, broad) 2.07(3H, s) 2.39(2H, m) 2.90(2H, m) 3.03(1H, broad) 7.09(4H, s) 3.80(2H, s) 3.93(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.03(1H, broad) 7.09(4H, s)

登记号	特征	重量(毫克)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
139	油状物	27mg(21%)	427(M+H) ⁺	δ: 3.98(3H, s), 228(5H, s) 234(2H, m), 28(2H, m), 3.40(2H, m), 3.63(2H, m), 3.99(3H, s), 7.11(4H, s).
140	油状物	140mg(95%)	491(M+H) ⁺	δ: 1.86(3H, s), 207(3H, s), 225(2H, m), 3.01(2H, m), 7.05(1H, broad s), 7.14(2H, m), 7.33(3H, s), 3.81(2H, m), 3.42(2H, m), 3.60-3.71(8H, m), 3.98(6H, s), 3.99(6H, s), 7.12(6H, m).
141	油状物	114mg(76%)	501(M+H) ⁺	δ: 2.08(3H, s), 2.40(2H, m), 2.46(2H, m), 2.57(4H, m), 3.81(2H, m), 3.42(2H, m), 3.60-3.71(8H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m).
142	油状物	44mg(33%)	441(M+H) ⁺	δ: 2.08(3H, s), 2.62(2H, m), 2.93(2H, m), 3.15-3.66-3.71(0.7H, m), 3.81(3H, m), 3.97, 3.98, 4.00(0.62H, m), 4.15(0.2H, broad s), 6.47(0.6H, broad s), 7.10(4H, m).
143	油状物	80mg(59%)	455(M+H) ⁺	δ: 2.08(3H, s), 2.11(3H, s), 2.61(2H, m), 2.93(2H, m), 3.02(3H, s), 3.65(8H, m), 3.81(2H, m), 3.99(6H, s), 7.11(4H, m).

登记号	特征	重量(毫克)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
144	油状物	57mg(42%)	455(M+H) ⁺	δ: 1.55-1.92(4H, m), 2.09(3H, m), 2.38(0.7H, m), 2.53-2.72(2.5H, m), 2.90(2H, m), 3.02-3.42(14H, m), 3.66-3.71(0.7H, m), 3.81(3H, m), 3.97, 3.98, 4.00(0.62H, m), 4.15(0.2H, broad s), 6.47(0.6H, broad s), 7.10(4H, m).
145	油状物	102mg(74%)	460(M+H) ⁺	δ: 1.85(2H, m), 2.07(3H, s), 2.57(2H, b, broad), 2.77(2H, m), 2.93(2H, m), 3.13(2H, m), 3.79(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.98-7.16(4H, m).
146	油状物	110mg(76%)	484(M+H) ⁺	δ: 1.94(4H, m), 2.08(3H, m), 2.29(1H, m), 2.58(2H, m), 2.75(2H, m), 3.03(1H, m), 3.75(1H, m), 3.99(3H, s), 4.11(4H, m), 4.42(1H, m), 7.11(4H, m).
147	油状物	91mg(63%)	485(M+H) ⁺	δ: 1.72(3H, s), 2.63(2H, m), 2.94(2H, m), 3.06(2H, m), 3.38(3H, s), 3.99(3H, s), 4.11(4H, m), 4.41(5H, m), 7.11(4H, m).
148	油状物	90mg(62%)	489(M+H) ⁺	δ: 2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.94(2H, m), 3.06(2H, m), 3.99(3H, s), 6.91(3H, m), 7.11(4H, m), 7.28(2H, m).

编号	物质名称	重量(克)	FABMS(m/z)	NMRCDCl ₃ , δ)
154		140mg(66%)	520(M++H ₂ O) ⁺	1.68-1.79(4H, m), 1.94(1H, m), 2.07(3H, s), 2.62(2H, m), 2.94(2H, m), 3.05(1H, m), 3.36-4.59(1H, m), 7.11(4H, m), 7.35(4H, m), 7.39(2H, s), 3.98(6H, m)
155		81mg(63%)	428(M+H) ⁺	1.27(1H, m), 1.41(1H, m), 1.75(1H, broad), 1.85(1H, m), 3.09(3H, s), 3.12(2H, m), 3.83(1H, broad), 3.86(1H, m), 3.99(6H, s), 4.12(1H, m), 7.11(4H, m)
156		77mg(58%)	442(M+H) ⁺	1.12(3H, d, J=6.3Hz), 1.18(3H, d, J=6.2Hz), 2.09(4H, s), 2.22(1H, m), 2.57(2H, m), 2.68(1H, m), 2.92(2H, m), 3.11(1H, m), 3.31(1H, broad), 3.43-3.52(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(3H, s), 4.15(1H, d, J=13.2Hz), 7.11(4H, m)
157		62mg(47%)	442(M+H) ⁺	1.18-1.79(5.4H, broad), 2.08, 2.09(wtet), 3.1H, both (s), 2.33(0.5H, broad), 2.61(2H, m), 2.80(0.8H, m), 2.92(2H, m), 3.26-3.55(3.1H, m), 3.99(3H, s), 4.33(2O.4, broad), 7.11(4H, m)
158		59mg(50%)	396(M+H) ⁺	2.08(4H, s), 2.53(2H, m), 2.98(2H, m), 3.18(2H, s), 3.98(3H, s), 4.13(2H, m), 5.08(6H, m), 7.12(4H, m)

组别	序号	特征	FABMS(%)	重量(对克)	NMR(δ , ppm)
149		油状	107m(71%)	502(M+H) ⁺	0.98-1.17(2H, m), 1.64-1.73(3H, m), 2.08(3H, s), 2.47-2.58(5H, m), 2.88-2.92(3H, m), 3.18(1H, m), 3.49-3.58(3H, m), 3.76(1H, m), 4.61(1H, m), 7.08-7.30(9H, m)
150		油状物	76m(52%)	490(M+H) ⁺	2.07(2H, s), 2.63(2H, m), 2.95(2H, m), 3.50(6H, m), 6.65(2H, m), 7.11(4H, m), 7.50(1H, m), 8.18(1H, m), 3.75(2H, m), 3.88(2H, m), 3.98(3H, m), 3.99(3H, m), 6.65(2H, m), 7.11(4H, m), 7.50(1H, m), 8.18(1H, m)
151		粉末	486M(+H)- H ₂ O ⁺	74m(48%)	1.70-1.79(4H, m), 2.00(1H, m), 2.07(3H, s), 2.38(2H, m), 2.94(2H, m), 3.05(1H, m), 3.44-3.49(1H, m), 3.66(1H, m), 3.98(1H, m), 3.99(1H, m), 7.28-7.45(5H, m)
152		油状物	107m(70%)	503(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.32-2.41(4H, m), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 3.38(2H, m), 3.49(2H, m), 3.62(2H, m), 3.81(2H, m), 3.98(3H, m), 3.99(3H, m), 7.10(4H, s), 7.26-7.34(5H, m)
153		油状物	118m(60%)	491(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.64(2H, m), 2.95(2H, m), 3.44(2H, m), 3.71(4H, m), 3.79(4H, m), 3.98(6H, s), 6.55(4(1H, m), 7.12(4H, m), 8.32(2H, m), 4.46(6Hz)

品番号	構造	重量(取率)	FABMS(m/z)	峰数	NMR(CDCl ₃ , δ)
159		60mg(49%)	410(M+H) ⁺	油状物	208(3H, s) 211(2H, broad) 259(2H, m) 293(2H, m) 344-170(4H, m) 353(1H, m) 398(3H, s) 405(1H, broad) 533(1H, m) 563(1H, m) 398(3H, s) 399(3H, s) 485(1H, broad) 711(4H, m)
160		24mg(18%)	456(M+H) ⁺	油状物	133(1H, m) 154-170(4H, m) 189(1H, m) 208(3H, s) 263(2H, m) 283(2H, m) 151(2H, m) 150-173(3H, m) 208(3H, s) 258(2H, m) 245(2H, m) 252-260(4H, m) 391-135(3H, broad) 151(2H, m) 150-173(3H, m) 208(3H, s) 255(2H, m) 291(3H, m) 150-173(3H, m) 208(3H, s) 256(2H, m) 289(2H, m) 150-173(3H, m) 208(3H, s) 256(2H, m) 389(2H, m) 150-173(3H, m) 399(3H, s) 485(1H, broad) 711(4H, m)
161		74mg(54%)	456(M+H) ⁺	油状物	461(1H, broad) 710(4H, m)
162		40mg(29%)	457(M+H) ⁺	油状物	208(3H, s) 238(2H, m) 245(2H, m) 252-260(4H, m) 392(3H, s) 245(2H, m) 252-260(4H, m) 381(2H, m) 340(2H, m) 363(4H, m) 381(2H, m) 399(3H, s) 710(4H, m)
163		80mg(51%)	519(M+H) ⁺	油状物	210(3H, s) 263(2H, m) 293-301(4H, m) 358(2H, m) 380(4H, m) 383(3H, s) 398(3H, s) 687-693(3H, m) 703(1H, m) 712(4H, m) 687-693(3H, m) 703(1H, m) 712(4H, m) 399(3H, s) 263(2H, m) 293(2H, m) 358(2H, m) 380(4H, m) 383(3H, s) 398(3H, s) 687-693(3H, m) 703(1H, m) 712(4H, m)

品番号	構造	重量(取率)	FABMS(m/z)	峰数	NMR(CDCl ₃ , δ)
164		88mg(58%)	507(M+H) ⁺	油状物	207(3H, s) 263(2H, m) 295(4H, m) 303(2H, m) 353(2H, m) 377(2H, m) 380(2H, m) 398(2H, m) 399(3H, s) 686(2H, m) 698(2H, m) 711(4H, m)
165		112mg(76%)	495(M+H) ⁺	油状物	155(1H, m) 178(1H, m) 186(1H, m) 200(1H, m) 208(3H, s) 257(2H, m) 291(2H, m) 348(3H, s) 398(3H, s) 470(1H, m) 711(4H, m)
166		64mg(50%)	428(M+H) ⁺	油状物	155(1H, m) 178(1H, m) 186(1H, m) 200(1H, m) 208(3H, s) 257(2H, m) 291(2H, m) 348(3H, s) 398(3H, s) 399(3H, s) 421(1H, m) 506(1H, m) 711(4H, m)
167		98mg(63%)	520(M+H) ⁺	油状物	208(3H, s) 266(2H, m) 273(2H, m) 293(2H, m) 348(3H, s) 386(2H, m) 389(2H, m) 398(3H, s) 446(1H, m) 649(6.6H, m) 663(3total 2H, all 6.6H, m)
168		83mg(52%)	520(M+H) ⁺	油状物	167(1H, m) 191(3H, s) 206(3H, s) 208(1H, m) 333(1H, m) 354(1H, m) 355(2H, m) 356(2H, m) 399(3H, s) 423(1H, m) 355(2H, m) 398(3H, s) 423(1H, m) 709(4H, m) 724-738(2H, m)

登记号	物质	重量(毫克)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl_3 , 6)
169		95mg(69%)	油状物 460(M+H) ⁺	208(3H, s) 267(2H, m) 282(2H, m) 295(2H, m) 3.59(12H, m) 3.81(2.8H, m) 3.98(3H, s) 4.53(0.8H, s) 4.73(1.2H, m) 7.01-7.20(8H, m)
170		98mg(77%)	油状物 426(M+H) ⁺	208(3H, s) 226(2H, m) 242(2H, m) 268(2H, m) 3.99(6H, s) 7.12(4H, m)
171		80mg(67%)	粉末 400(M+H) ⁺	0.82(6H, d, J=6.6Hz) 1.67(1H, m) 2.07(3H, s) 3.98(3H, s) 2.04(2H, m) 2.91(2H, m) 3.03(2H, m) 3.99(3H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.31(1H, broad) 7.09(4H, s)
172		107mg(89%)	粉末 400(M+H) ⁺	1.27(9H, s) 2.07(3H, s) 2.33(2H, m) 2.88(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.07(1H, broad) 7.09(4H, s)
173		86mg(69%)	粉末 414(M+H) ⁺	0.88(6H, d, J=6.6Hz) 1.31(2H, m) 1.52(1H, m) 2.07(3H, s) 2.41(2H, m) 2.91(2H, m) 3.22(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.24(1H, broad) 7.09(4H, s)

登记号	物质	重量(毫克)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl_3 , 6)
174		79mg(60%)	粉末 428(M+H) ⁺	0.88(3H, m) 1.12(1H, broad) 1.32(2H, broad) 2.07(3H, m) 2.41(2H, m) 2.91(2H, m) 3.20(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.29(1H, broad) 7.09(4H, s)
175		65mg(50%)	粉末 426(M+H) ⁺	1.61(3H, broad) 1.81(2H, broad) 2.07(3H, s) 2.92(2H, m) 2.92(2H, m) 3.72(1H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.11(1H, broad) 7.09(4H, s)
176		67mg(54%)	粉末 412(M+H) ⁺	1.23(2H, m) 1.56(4H, m) 1.91(2H, m) 2.07(3H, s) 2.38(2H, m) 2.90(4H, m) 3.81(2H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.15(1H, m) 5.18(1H, broad) 7.09(4H, s)
177		61mg(53%)	粉末 384(M+H) ⁺	0.37(2H, m) 0.72(2H, m) 2.08(3H, s) 2.37(2H, m) 2.64(1H, m) 2.89(2H, m) 3.66(2H, m) 3.82(2H, m) 3.98(3H, s) 5.39(1H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.39(1H, m) 3.81(2H, s) 3.98(4H, s)
178		66mg(55%)	粉末 398(M+H) ⁺	0.13(2H, m) 0.45(2H, m) 0.86(1H, m) 2.08(3H, s) 2.44(2H, m) 2.92(2H, m) 3.39(1H, m) 3.82(2H, m) 3.98(3H, s) 3.99(1H, m) 3.82(2H, m) 3.98(4H, s) 3.99(3H, s) 5.39(1H, m) 3.82(2H, s) 3.98(4H, s)

序号	物质	重量(毫克)	FABMS(m/z)	性状	NRCDCl ₃ , δ
184		16mg(56%)		粉末	(DMSO- d_6) 1.96(3H, s), 2.58(2H, m), 2.80(2H, m), 3.42(2H, s), 3.73(3H, s), 3.88(3H, m), 6.78(1H, m), 6.99(1H, s), 7.02(2H, m), 7.14(2H, m), 7.55(1H, m), 9.77(1H, s)
185		116mg(87%)		油状物	2.07(3H, s), 2.07(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.84(3H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 6.96(1H, m), 7.02(2H, m), 7.14(2H, m), 7.55(1H, m), 8.37(1H, d, J=1.5Hz), 8.40(2H, m), 7.02(2H, m), 7.14(2H, m), 7.55(1H, m), 9.77(1H, s)
186		112mg(83%)		油状物	2.07(3H, s), 2.64(2H, m), 3.00(2H, m), 3.79(3H, s), 3.81(3H, s), 3.83(2H, m), 6.55(1H, broad), 6.85(1H, broad), 6.98(1H, s), 7.01(2H, m), 7.10-7.20(5H, m), 7.25(1H, broad)
187		108mg(76%)		油状物	2.07(3H, s), 2.64(2H, m), 3.00(2H, m), 3.79(3H, s), 3.81(3H, s), 3.83(2H, m), 6.55(1H, s), 6.85(1H, broad), 6.98(1H, s), 7.01(3H, m), 7.14(2H, m), 7.47(1H, m), 7.99(3H, s), 8.23(1H, m)
188		103mg(77%)		粉末	2.08(3H, s), 2.62(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.90(3H, s), 3.98(6H, s), 6.71(1H, d, J=8.4Hz), 6.88(1H, broad), 7.13(4H, m), 7.81(1H, m), 8.02(1H, m)

5-ヒドロキシンダン方法 1

a) 6-メトキシ-1-イソダンノン (8.6g, 53mmol) (J. Org. Chem., 35, 647 (1970) 参照) をメタノール (500ml) に加え、40°C に加熱後、亜硝酸イソアミル (15ml, 110mmol)、濃塩酸 (8.5ml) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を冷却して析出する結晶を濾取し、次の物性値を有する 6-メトキシ-2-オキシミノ-1-イソダンノン (5.5g, 29mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.69 (2H, s), 3.83 (3H, s), 7.21 (1H, d, J=2Hz), 7.32 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.53 (1H, d, J=8Hz), 12.58 (1H, br. s).

b) 6-メトキシ-2-オキシミノ-1-イソダンノン (5.5g, 29mmol) を酢酸 (85ml) に懸濁し、バラジウム炭素 (10%, 2.0g)、塩化バラジウム (60mg)、濃硫酸 (4ml) を加えて水素雰囲気下、5kg/cm² で 6 時間攪拌した。反応液を通過して得られた濾液を減圧で濃縮後、10% 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、2-アミノ-5-メトキシンダンを粗生成物として得た。これは精製することなく次の反応の原料とした。

c) 2-アミノ-5-メトキシンダン粗生成物に 30% 奥化水素酸-酢酸 (6.0ml)、48% 奥化水素酸水溶液 (4.0ml) を加えて 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、ジオキサン、トルエンを加え、再度溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジオキサン (100ml)、水 (50ml) に溶解し、トリエチルアミン (約 10ml) で反応液を中和し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (7.0g, 32mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和

189	189	189	189
粗品	粗品	粗品	粗品
NMR(CDCl ₃ , δ)	FABMS(m/z)	質量(収率)	試料
(DMSO-d ₆) 1.96(3H, s), 2.83(2H, m), 3.74(2H, s), 7.07(2H, m), 7.13(2H, m), 7.07(1H, s), 9.13(1H, s), 9.61(1H, s), 3.87(3H, s), 3.88(3H, s), 6.66(2H, m), 9.13(1H, s), 9.61(1H, s), 436(M+H) ⁺	84mg(64%)	84mg(64%)	5-ヒドロキシンダン

硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、次の物性値を有する標題化合物（2.5g, 10mmol）を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (9H, s), 2.70 (2H, dt, J=5Hz, 12Hz), 3.20 (2H, m), 4.43 (1H, br.s), 4.75 (1H, br.s), 5.26 (1H, br.s), 6.64 (1H, dd, J=2Hz, 18Hz), 6.69 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8Hz)。

方法2

a) 6-メトキシ-1-イソダノンの代わりに 5-メトキシ-1-イソダノン（5.0g, 31mmol）、メタノール（100ml）、亜硝酸イソアミル（1.9ml, 14mmol）、濃塗酸（1.2ml）を用いて、方法1のa)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し、次の物性値を有する 5-メトキシ-2-オキシミノ-1-イソダノン（4.5g, 23mmol）を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.73 (2H, s), 3.89 (3H, s) , 7.02 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.15 (1H, d, J=2Hz), 7.69 (1H, d, J=8Hz), 12.45 (1H, br.s)。

b) 5-メトキシ-2-オキシミノ-1-イソダノン（440mg, 2.3mmol）を酢酸（6.5ml）に懸濁し、パラジウム炭素（10%, 170mg）と同様の操作を行い、2-アミノ-5-メトキシイソダノン（300mg）を粗生成物として得た。これは精製することなく次の反応の原料とした。

c) 2-アミノ-5-メトキシイソダノン粗生成物を30% 真化水素酸-酢酸（1.8ml）、48% 真化水素酸水溶液（1.2ml）を用いて脱メチ

ル化後、ジオキサン（6.2ml）、水（3.1ml）、トリエチルアミン（約0.55ml）、ジ-tert-ブチルジカルボネート（440mg, 2.0mmol）を用いて、方法1のc)と同様の操作を行い、標題化合物（300mg, 1.1mmol）を得た。

参考製造例2 . $\frac{2 - (\text{tert-} \text{ブ} \text{トキシカルボニルアミノ}) - 5 - [(\text{E}) - 2 - (4 - \text{メチルフェニル})\text{エテニル}] \text{イソダノン}}{2 - (\text{tert-} \text{ブ} \text{トキシカルボニルアミノ}) - 5 - [(\text{E}) - 2 - (4 - \text{メチルフェニル})\text{エテニル}]}$

a) 2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-5-ヒドロキシイソダノン（270mg, 1.1mmol）のビリジン溶液（0.5ml）に、氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸（360mg, 1.3mmol）を加え、室温で30分間搅拌した。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、次の物性値を有する。

b) 2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシイソダノン（320mg, 0.84mmol）を得た。
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (9H, s), 2.80 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.50 (1H, br.s), 4.70 (1H, br.s), 7.06 (1H, d, J=8Hz)
z). 7.11 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=8Hz)。
IR (KBr) : ν 3350, 2980, 1680, 1540, 1440, 1250, 1210 cm⁻¹.

b) 4-エチルトルエン（540mg, 4.7mmol）にカテコールボラン（0.50ml, 4.7mmol）を加え、70℃で2時間搅拌すると反応液が固化し、カテコールボラン誘導体が生成し、これは精製せずに次の反応の原料とした。カテコールボラン誘導体（240mg, 1.0mmol）に冰水（5ml）を加え、室温で2時間搅拌した。反応液を酢酸エチルで

抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して (E) - 2 - (4 - メチルフェニル) エテニルボロン酸 (220mg) を粗生成物として得た。

c) 2 - (tert-アートキシカルボニルアミノ) - 5 - トリフォルオロメタンスルホニルオキシインダン (260mg, 0.69mmol)、(E) - 2 - (4 - メチルフェニル) エテニルボロン酸 (180mg)、トルエン (7ml)、Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol)、2M 炭酸ナトリウム (0.99ml)、エタノール (3.0ml)、塩化リチウム (64mg, 1.5mmol) を 5 時間加熱還流した。反応液をエーテルで希釈し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (190mg, 0.54mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.50 (1H, br, s), 4.80 (1H, br, s), 7.04-7.11 (2H, m), 7.16 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.39 (2H, m)。
参考製造例 3. 2 - (tert-アートキシカルボニルアミノ) - 5 - メトキシカルボニルインダン

参考製造例 2 で合成した、2 - (tert-アートキシカルボニルアミノ) - 5 - [(E) - 2 - (4 - メチルフェニル) エテニル] インダン (190mg, 0.54mmol)、四酸化オスニウム (on poly(4-vinyl pyridine)), 140mg)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (450mg, 2.1mmol)、ジオキサン (3.8ml)、水 (0.8ml) の混合物を室温で激しく攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水洗、乾燥後溶媒を減圧留去して、アルデヒド混合物 (170mg)を得た。

次に、アルデヒド混合物 (170mg)をメタノール (7.0ml)に溶解し、シアノ化ナトリウム (270mg, 5.5mmol)、酢酸 (0.10ml)、二酸化マンガン (1.87g, 22mmol)を加え、室温で 30 分攪拌した。メタ

ノールを加え、反応液を濾過、濃縮後、水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (76mg, 0.26mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (9H, s), 2.82 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.49 (1H, br.), 4.72 (1H, br.), 7.27 (1H, m), 7.87 (1H, m), 7.88 (1H, m)。
参考製造例 4. 2 - (tert-アートキシカルボニルアミノ) -

5 - カルボキシインダン

方法 1

参考製造例 3 で合成した、2 - (tert-アートキシカルボニルアミノ) - 5 - メトキシカルボニルインダン (76mg, 0.26mmol) をメタノール (2ml)に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.29ml, 0.29mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄後、水層を飽和硫酸ナトリウム水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去して次の物性値を有する標題化合物 (58mg, 0.21mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (9H, s), 2.85 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.50 (1H, br.), 4.75 (1H, br.), 7.30 (1H, m), 7.93 (1H, m), 7.94 (1H, m)。
方法 2
a) 2 - アミノインダン (6.0g, 45mmol) を乾燥ビリジン (7ml) に溶解し、氷水で冷却しながら、無水酢酸 (4.5ml, 47.3mmol) を滴下した。反応液を室温に戻し、20分間攪拌した後に、水を加えて析出した沈殿を濾取し、2 - アセトアミドインダン (5.6g, 32mmol)を得た。

b) アルゴン気流下、氷水で冷却した、無水塩化アルミニウム(3.4 g, 25.5mmol)の1, 2-ジクロロエタン溶液(20ml)に、塩化アセチル(1.11ml, 15.5mmol)を滴下した。滴下終了後、2-アセトアミドインダン(5.6 g, 32mmol)の2-ジクロロエタン溶液(40ml)を加えた。室温で2.5時間反応させた後、反応液を再び氷水で冷却し、氷を注意深く加え、反応液を塩化メチレンで抽出した。有機層を1N水酸化カリウム溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して次の物性値を有する2-アセトアミド-5-アセチルインダン(2.1 g, 9.8mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.95 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.82-2.87 (2H, m), 3.32-3.38 (2H, m), 4.77 (1H, m), 5.65 (1H, br oad), 7.31 (1H, d, J=7.8Hz), 7.81 (1H, d, J=7.8Hz), 7.82 (1H, s) .

MS (FAB) : m/z 218 (M+H) ⁺.

c) 水酸化ナトリウム(5.6 g, 140mmol)の水溶液(60ml)を-50℃に冷却し、臭素(2.67ml, 51.7mmol)を滴下した。次に2-アセトアミド-5-アセチルインダン(2.1 g, 9.8mmol)のジオキサン溶液(70ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、亜硫酸水素ナトリウムを加えて過剰の臭素を分解した。反応液をエーテルで洗浄後、濃塩酸を加えて酸性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を放置し、析出した沈殿を濾取して次の物性値を有する2-アセトアミド-5-カルボキシインダン(2.0 g, 8.9mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.77 (3H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 4.76 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=8.7Hz), 7.75 (1H, d, J=8.7Hz), 7.78 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=6.4Hz), 12.70 (1H, broad) .

b) MS (FAB) : m/z 220 (M+H) ⁺.
d) 2-アセトアミド-5-カルボキシインダン(2.0 g, 8.9mmol)を水(12ml)、濃塩酸(12ml)に懸濁し、7時間加熱還流した。反応液をエーテルで洗浄後、水を減圧留去して次の物性値を有する2-アミノ-5-カルボキシインダン塩酸塩(1.9 g, 8.8mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.04 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.03 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.29 (3H, br.) , 12.82 (1H, br.) .

MS (FAB) : m/z 178 (M+H) ⁺.

e) 2-アミノ-5-カルボキシインダン塩酸塩(1.9 g, 8.7mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(17.4ml)、ジオキサン(38ml)、水(19ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.1g, 9.6mmol)の混合物を室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去して標題化合物(1.8g, 6.5mmol)を得た。

参考製造例5. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシインダン

a) 6-メトキシ-1-インダンの代わりに4-メトキシ-1-インダン(1.0g, 6.2mmol)、メタノール(20ml)、亜硝酸イソアミル(0.81ml, 5.9mmol)、濃塩酸(0.25ml)を用いて、参考製造例1. の方法1のa)と同様の操作を行い、次の物性値を有する4-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダン(350mg, 1.8mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.60 (2H, s), 3.90 (3H, s), 7.33 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=8Hz), 7.69 (1H, d, J=8Hz), 12.70 (1H, br. s). 157

M S (FAB) : m/z 192(M+H) *.

b) 4-メトキシ-2-オキシミノ-1-イソダノン (400mg, 2.1mmol) を酢酸 (7.6ml) に懸濁し、パラジウム炭素 (5%, 200mg)、濃硫酸 (0.50ml) を加えて水素雰囲気下、常圧で 1.5 時間攪拌した後、参考製造例 1. の方法 1. の b) と同様の操作を行い、2-アミノ-4-メトキシイソダノン (290mg, 1.8mmol) を得た。

¹H N M R (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.45(2H, m), 3.68(1H, m), 6.72(1H, d, J=8Hz), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, t, J=8Hz)

M S (FAB) : m/z 164(M+H) *.

I R (KBr) : ν 3450, 2940, 1590, 1480, 1260, 1070 cm⁻¹.

c) 2-アミノ-4-メトキシイソダノン (290mg, 1.8mmol) を用いて脱メチル化後、ジオキサン (5.9ml)、水 (3.0ml)、トリエチルアミン (約0.55ml)、ジ-tert-ブチルジカルボネート (420mg, 1.9mmol) を用いて、参考製造例 1. の方法 1. の c) と同様の操作を行い、次の物性値を有する標題化合物 (110mg, 0.45mmol)を得た。

¹H N M R (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.39(1H, s), 2.59(1H, m), 2.71(1H, m), 3.04(2H, m), 4.16(1H, t, J=8Hz), 6.61(1H, d, J=7Hz), 6.93(1H, t, J=8Hz), 7.09(1H, br.s), 9.09(1H, s).

M S (FAB) : m/z 250(M+H) *.

参考製造例 6. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[((E)-2-(4-メチルフェニル)エチ二ル]イソダノン

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロ

キシイソダノンの代わりに 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシイソダノン (110mg, 0.45mmol)、ビリジン (0.5ml)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (91μl, 0.54mmol) を用いて、参考製造例 2. の a) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメタノスルホニルオキシイソダノン (130mg, 0.35mmol) を得た。
¹H N M R (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45(9H, s), 2.90(2H, m), 3.36(2H, m), 4.52(1H, br.s), 4.72(1H, br.s), 7.08(1H, d, J=7Hz), 7.25(2H, m).
M S (FAB) : m/z 382(M+H) *.

b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシイソダノン (130mg, 0.35mmol)、(E)-2-(4-メチルフェニル)エチニルボロン酸 (110mg)、トルエン (3.4ml)、Pd(PPh₃)₄ (15mg, 0.013mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.5ml)、エタノール (1.6ml)、塩化リチウム (32mg, 0.75mmol) を用いて、参考製造例 2. の c) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (70mg, 0.20mmol) を得た。

¹H N M R (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45(9H, s), 2.36(3H, s), 2.81(1H, dd, J=5Hz, 16Hz), 2.93(1H, m), 3.30(1H, dd, J=7Hz, 16Hz), 3.42(1H, dd, J=7Hz, 16Hz), 4.50(1H, br.s), 4.77(1H, br.s), 7.05(1H, d, J=12Hz), 7.12(1H, d, J=12Hz), 7.18(3H, m), 7.42(3H, m).
M S (FAB) : m/z 349(M) *.

参考製造例 7. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-

二ル]イソダノン

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロ

158

159

4-メトキシカルボニルイソダン

参考製造例6. で合成了、2-(tert-ブチキシカルボニルアミノ)-4-[((E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]イソダン (70mg, 0.20mmol)、四酸化オスニウム (on poly(4-vinylpyridine), 53mg)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (170mg, 0.79mmol)、ジオキサン (1.5ml)、水 (0.3ml)を用いて、参考製造例3.と同様の操作を行い、アルデヒド混合物 (73mg)を得た。

次に、アルデヒド混合物 (73mg) をメタノール (3ml)、シアノ化ナトリウム (120mg, 2.4mmol)、酢酸 (44μl)、二酸化マンガン (800mg, 9.4mmol) を用いて、参考製造例3.と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (45mg, 0.15mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (9H, s), 2.84 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.62 (1H, br.s), 4.47 (1H, br.s), 7.24 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=8Hz), 7.85 (1H, d, J=8Hz).

MS (FAB) : m/z 292 (M+H)⁺, 236 (M+H-56) ⁺.

製造例190. 4-(2-イソダニルアミノ)-5-メチルチエノ[2, 3-d]ビリミジン

4-クロロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ビリミジン (92mg, 0.50mmol) (J. Pharm. Soc. JAPAN, 109, 464 (1989) 参照) と 2-アミノイソダン (330mg, 2.5mmol) を乾燥エタノール (1ml) 中で、アルゴン気流下、40分間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (140mg, 0.50mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.33 (3H, s), 3.03 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.98 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.71 (1

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.47 (3H, s), 2.94 (2H, m), 3.50 (2H, m), 5.11 (1H, m), 5.65 (1H, br.), 6.80 (1H, s), 7.19 (1H, m), 8.47 (1H, s).

MS (FAB) : m/z 282 (M+H)⁺.

製造例191. 4-(2-イソダニルアミノ)チエノ[3, 4-d]ビリミジン

4-メチルチオチエノ[3, 4-d]ビリミジン (90mg, 0.50mmol) (J. Heterocyclic Chem., 30, 509 (1993) 参照) と 2-アミノイソダン (200mg, 1.5mmol) を乾燥エタノール (4ml) 中で、アルゴン気流下、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (30mg, 0.11mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.02 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.99 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.27 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=6Hz), 8.52 (1H, s).

MS (FAB) : m/z 268 (M+H)⁺.

製造例192. 4-(2-イソダニルアミノ)-7-メチルチエノ[3, 2-d]ビリミジン

4-クロロ-7-メチルチエノ[3, 2-d]ビリミジン (74mg, 0.40mmol) と 2-アミノイソダン (270mg, 2.0mmol) を乾燥エタノール (3ml) 中で、アルゴン気流下、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (83mg, 0.30mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.33 (3H, s), 3.03 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.98 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.71 (1

H, s), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.51 (1H, s).

M S (FAB) : m/z 282 (M+H) *.

製造例193. 4-(2-イソダニルアミノ)ビロロ[2,3-d]ピリミジン

4-クロロビロロ[2,3-d]ピリミジン(83mg, 0.54mmol)

(J. Chem. Soc., 131 (1960)、J. Org. Chem., 26, 3809 (1961) 参照)と2-アミノインダン(220mg, 1.6mmol)を乾燥エタノール(5ml)中で、アルゴン気流下、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジンを精製することなく2-アミノインダン(1.1g, 8.0mmol)と乾燥エタノール(6ml)中で、アルゴン気流下、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:2)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(150mg, 0.56mmol)を得た。

¹H N M R (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.96 (2H, m), 3.32 (2H, m), 4.92 (1H, m), 6.57 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, s), 11.4 (1H, br.) *.

M S (FAB) : m/z 251 (M+H) *.

製造例194. 4-(2-イソダニルアミノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン

a) 無水酢酸(4.7ml)に氷冷下、ギ酸(4.7ml)を滴下した後、2-アミノチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル(2.8g, 16.4mmol)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、エーテルを加え生じた沈殿を濾過で除いた。エーテルを減圧留去して2-ホルミルアミノチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル(3.0g, 15.3mmol)を得た。

b) 2-ホルミルアミノチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル(3.0g, 15.3mmol)をホルムアミド(12ml)に溶解し、ギ酸アンモニウム(3.0g, 48.2mmol)を加えて150℃で6時間攪拌した。反応液を室温で一晩放置して生じた結晶を濾取し、次の物性値を有

する4-ヒドロキシチエノ[2,3-d]ピリミジン(1.7g, 11.0mmol)を得た。

¹H N M R (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.39 (1H, d, J=5.8Hz), 7.58 (1H, d, J=5.8Hz), 8.11 (1H, s), 12.45 (1H, broad) *.

M S (FAB) : m/z 153 (M+H) *.

c) 4-ヒドロキシ塩化リン(1.5ml)中、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジンを精製することなく2-アミノインダン(1.1g, 8.0mmol)と乾燥エタノール(6ml)中で、アルゴン気流下、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:2)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(150mg, 0.56mmol)を得た。

¹H N M R (400MHz, CDCl₃) : δ 2.98 (2H, m), 5.15 (1H, m), 5.33 (1H, br.), 7.08 (1H, d, J=6Hz), 7.21-7.29 (5H, m), 8.54 (1H, s).

M S (FAB) : m/z 268 (M+H) *.

製造例195. 4-(2-イソダニルアミノ)フロ[2,3-d]ピリミジン

a) マロノニトリル(0.50g, 7.6mmol)、グリコールアルデヒド(0.32g, 2.7mmol)、トリエチルアミン(0.40ml, 2.9mmol)をトルエン(8.7ml)に懸濁し、10分間加熱還流した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2-アミノ-3-シアノフラン(0.27g, 2.5mmol)を得た。

b) 2-アミノ-3-シアノフラン(270mg, 2.5mmol)、トリエチルオルトホルメート(1.5ml, 9.0mmol)、無水酢酸(0.18ml, 1.9μmol)の混合物を130℃で2時間加熱還流した。反応液を冷却

し、2-アミノインダン (670mg, 5.0mmol)、酢酸ナトリウム (640mg, 7.8mmol)、酢酸 (1.1ml, 19mmol) を加えてさらに 130℃で 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (44mg, 0.18mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.98 (2H, m), 3.47 (2H, m), 5.05 (1H, m), 5.37 (1H, br.), 6.63 (1H, s), 7.20-7.30 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.44 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 252 (M+H) *.

IR (KBr) : ν 3490, 3250, 1620, 1590, 1510, 1480, 1140 cm⁻¹.

製造例196. 4-(2-イソダニルアミノ)ビラゾロ[3.4-d]ピリミジン

4-ヒドロキシビラゾロ[3.4-d]ピリミジン (140mg, 1.0mmol)、オキシ塩化リン (3.0ml)、ジメチルアミニン (0.39ml, 3.1 μmol)、次に 2-アミノインダン (400mg, 3.0mmol) を用いて製造例194と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 2) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (150mg, 0.56mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.95 (2H, m), 3.34 (2H, m), 4.94 (1H, m), 7.17 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.33 (1H, br.)。

MS (FAB) : m/z 252 (M+H) *.

製造例197. 7-(2-イソダニルアミノ)-6-ヒドロビラゾロ[4.5-d]ピリミジン

4.5-ジアミノ-6-クロロピリミジン (140mg, 0.97mmol) (J. Am. Chem. Soc., 76, 6073 (1954) 参照)、亜硝酸イソアミル (0.165g, 1.1mmol) を乾燥ジオキサン (7ml) 中、1.5 時間加熱還流した。反応液を冷却し、2-アミノインダン (280mg, 2.1mmol) を加えてさらに 1 時間加熱還流した。反応液を室温で一晩放置し、生じた沈殿を滤過して除き、滤液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) で精製し、エタノールから結晶化して、次の物性値を有する標題化合物 (100mg, 0.40mmol)を得た。

m.p. : 229 ~ 231 ℃

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.09 (2H, m), 3.25 (2H, m), 5.02 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (2H, m), 8.39 (1H, s), 9.07 (1H, br.), 15.94 (1H, br.)。

MS (FAB) : m/z 253 (M+H) *.

製造例198. 7-(2-イソダニルアミノ)オキサソロ[5.4-d]ピリミジン

4-シアノ-5-エトキシメチレンアミノオキサソロ (240mg, 1.5mmol) (J. Am. Chem. Soc., 88, 3829 (1966)、Bull. Chem. Soc. JAPAN, 43, 187 (1970)、Bull. Chem. Soc. JAPAN, 43, 3909 (1970) 参照)、2-アミノインダン (580mg, 4.4mmol) を乾燥エタノール (2ml) 中、6.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン : 酢酸エチル = 1 : 4) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (56mg, 0.22mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.12 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.97 (1H, br.), 7.16 (2H, m), 7.23 (2H, m), 8.37 (1H, br.), 8.51 (1H, br.), 8.62 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 253 (M+H) *.

製造例199. 3-メチル-4-(2-イソダニルアミノ)イソキ

164

サソロ [5 . 4 - d] ビリミジン

4-シアノ-5-エトキシメチレンアミノ-3-アミノイソキサゾール (320mg, 1.8mmol) (J. Org. Chem., 29, 2116(1964))、2-アミノインダン (710mg, 5.3mmol) を乾燥エタノール (3ml) 中、1、5 時間加熱迴流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、エタノールから結晶化して、次の物性値を有する脂質化合物を得た。

四〇〇：二〇〇八年

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.62(3H, s), 3.11(2H, m), 3.35(2H, m), 5.12(1H, m), 7.17(2H, m), 7.24(2H, m), 7.60(1H, br.), 8.46(1H, s).

M S (FAH) : m/z 267 (M+1)

製造例200 7-(2-イソダニルアルミノ)チゾロ[5,4-d]ビリミジン
7-クロロチゾロ[5,4-d]ビリミジン(50mg, 0.29mmol)
(J. Org. Chem., 26, 4961(1961), Chem. Pharm. Bull., 16, 7
560(1968)参照)、2-アミノインダン(120mg, 0.90mmol)、用いて製造例190と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 3.01(2H, m), 3.50(2H, m), 5.14(1H, br.), 6.33(1H, br.), 7.19-7.28(4H, m), 8.56(1H, s). MS (FAB) : ^{m/z} 269(M+H) .

111

卷之三

5. 25 (1H, br.), 6. 99 (1H, br.), 7. 22-7. 30 (4H, m), 8. 66 (1H, s)

製造例202 6 = (2-イシダニルアルミニウム) - 7-メチルイソキ

アソロ [3 . 4 - d] ビリミジン

70mg, 1.9mmol) (Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.; 301,

61) (1968), *Angew. Chem. internat. Edit.*, 6, 83 (1967) 参照)

、20mol) の混合物を 130℃で 2 時間加熱還流した。反応液を減

C 機組後、乾燥工場ノニル (3ml)、2-アミノイソジン (780mg、
5 gmmol) を加え丁寧に1時間加熱調達！

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ

する標題化合物 (100mg, 0.35mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.04(3H, s), 3.14(2H, m)

br.), 8, 35 (1H, s).

製造例205. 4 - [N - (2 - インダニルアミノ) - 1 , 3 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン

製造例203. 7 - (2 - インダニルアミノ) - 1 , 3 - ジメチル

7 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン

ビリミジン (28mg, 0.15mmol) (J. Med. Chem., 31, 454 (1988)

参照)、2 - アミノインダン (66mg, 0.50mmol)、トリエチルアミン (30μl, 0.2mmol) を乾燥塩化メチレン (1ml) 中、2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (26mg, 0.093mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.38 (3H, s), 3.09 (2H, m)

, 3.39 (2H, m), 4.14 (3H, s), 5.06 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (2H, m), 8.26 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 280 (M+H) *

製造例204. 4 - (2 - インダニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d]

] ピリミジン

4 - ヒドロキシピリド [2 , 3 - d] ピリミジン (150mg, 1.0mmol) (J. Am. Chem. Soc., 77, 2256 (1955) 参照)、オキシ塩化リン (1.0ml)、2 - アミノインダン (270mg, 2.0mmol)、トリエチルアミン (1.4ml, 10mmol)、乾燥ジオキサン (5ml) を用いて製造例203と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (60mg, 0.23mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 3.06 (2H, m), 3.39 (2H, m),

5.05 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.51 (1H, m), 8.60 (1H,

br. d), 8.65 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.98 (1H, m)。

MS (FAB) : m/z 293 (M+H) *

製造例205. 4 - [N - (2 - インダニルアミノ) - 1 , 3 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [2 , 3 - d] ピリミジン]

前記製造例190 の化合物、4 - (2 - インダニルアミノ) - 5

メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (25mg, 0.10mmol) を乾

燥ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解し、水素化ナトリウム (4mg, 0.11mmol) を加え、室温で 10 分間搅拌した。反応混合物にヨウ化メチル (7.0 μl, 0.11mmol) を加え室温でさらに 30 分搅拌し

た。反応液に水を加えクロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸

トリウムで乾燥させた。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (20mg, 0.070mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.60 (3H, s), 2.87 (3H, s),

3.13 (2H, m), 3.31 (2H, m), 4.87 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.17 (2H,

m), 7.23 (2H, m), 8.59 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 296 (M+H) *

製造例206. 4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - フェニルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

4 - クロロ - 5 - フェニルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (50

mg, 0.20mmol)、2 - アミノインダン (110mg, 0.80mmol) を用いて

製造例190と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (67mg, 0.20mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.54 (2H, m), 3.27 (2H, m),

4.92 (1H, m), 5.18 (1H, br.), 7.03 (1H, s), 7.15 (4H, m), 7.21-7

.35 (5H, m), 8.53 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 344 (M+H) *

製造例207. 4-(2-イソダニルアミノ)-5-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン

4-クロロ-5-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン(50mg, 0.20mmol)、2-アミノイソダン(110mg, 0.80mmol)を用いて製造例190と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(70mg, 0.20mmol)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 2.66(2H, m), 3.34(2H, m), 5.00(1H, m), 5.77(1H, br.), 6.85(1H, m), 6.89(1H, m), 7.18(4H, m), 7.22(1H, s), 7.29(1H, m), 8.55(1H, s)。

MS (FAB) : m/z 350(M⁺)。

製造例208. 5-(2-フリル)-4-(2-イソダニルアミノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン

a) エチル2-アミノ-4-(2-フリル)チオフェン-3-カルボキシレート(500mg, 2.1mmol)をホルムアミド(4ml)中、180℃で3時間搅拌した。反応液を冷却して得られる沈殿を遠取し、次の物性値を有する5-(2-フリル)-4-ヒドロキシチエノ[2,3-d]ピリミジン(330mg, 1.5mmol)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 6.56(1H, d, J=3Hz), 7.72(2H, m), 8.14(1H, s), 12.52(1H, br. d)。

b) 5-(2-フリル)-4-ヒドロキシチエノ[2,3-d]ピリミジン(180mg, 0.80mmol)をオキシ塩化リン(2.0ml)中、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた5-(2-フリル)-4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジンを精製することなく、2-アミノイソダン(130mg, 0.98mmol)、トリエチルアミン(0.90ml, 6.4mmol)と乾燥エタノール(5ml)中で、アルゴン気流下、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲル

クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(130mg, 0.39mmol)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 2.86(2H, m), 3.43(2H, m), 5.14(1H, m), 6.40(1H, m), 6.44(1H, m), 6.79(1H, br.), 7.09(1H, m), 7.20-7.30(4H, m), 8.53(1H, s)。

MS (FAB) : m/z 334(M⁺)。

製造例209. 4-(2-イソダニルアミノ)-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

a) エチル2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-カルボキシレート(500mg, 2.5mmol)、ホルムアミド(5ml)を用いて製造例208.のa)と同様の操作を行い、次の物性値を有する4-ヒドロキシ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(380mg, 2.1mmol)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.35(3H, s), 2.39(3H, s), 7.98(1H, s), 12.17(1H, br. s)。

b) 4-ヒドロキシ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(180mg, 1.0mmol)、オキシ塩化リン(1.0ml)、2-アミノインダン(270mg, 2.0mmol)、トリエチルアミン(0.84ml, 6.0ml)、乾燥エタノール(5ml)を用いて製造例208.のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(190mg, 0.64mmol)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 2.32(3H, s), 2.38(3H, s), 2.93(2H, m), 3.50(2H, m), 5.09(1H, m), 5.62(1H, br. d), 7.20(2H, m), 7.26(2H, m), 8.42(1H, s)。

MS (FAB) : m/z 296(M⁺)。

製造例210. 4-(2-イソダニルアミノ)-5-[6-(3-

メチルビリジル)] チエノ [2 , 3 - d] ビリミジン

a) エチル 2 - アミノ - 5 - [6 - (3 - メチルビリジル)] オフェン - 3 - カルボキシレート (520mg, 2.0mmol) 、ホルムアミド (4ml) を用いて 製造例208 の a) と同様の操作を行い、次の物性値を有する 4 - ヒドロキシ - 5 - [6 - (3 - メチルビリジル)] チエノ [2 , 3 - d] ビリミジン (330mg, 1.4mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.33 (6H, d, J=7Hz), 3.75 (1H, m), 6.95 (1H, s), 8.00 (1H, s), 11.43 (1H, br. s)。

b) 4 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルチエノ [2 , 3 - d] ビリミジン (200mg, 1.03mmol) 、オキシ塩化リン (1.0ml) 、 2 - アミノイソダン塩酸塩 (200mg, 1.2mmol) 、トリエチルアミン (1.0ml), 7.2mmol) 、乾燥エタノール (5ml) を用いて 製造例208 の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (190mg, 0.64mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.25 (6H, d, J=7Hz), 2.96 (3H, m), 3.50 (2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 5.16 (1H, m), 5.63 (1H, br. d), 6.87 (1H, s), 7.20 (2H, m), 7.26 (2H, m), 8.49 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 310 (M+H)⁺。

製造例212 . 4 - (5 - メトキシンダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ビリミジン

前記参考製造例1 の b) で合成した、2 - アミノ - 5 - メトキシンダン (90mg) 、4 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ビリミジン (90mg, 0.50mmol) 、トリエチルアミン (0.23ml, 1.7mmol) 、エタノール (1ml) を用いて 製造例208 の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (200mg, 0.064mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.47 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.10 (1H, br. d), 6.76 (1H, m), 6.80 (2H, m), 8.47 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 312 (M+H)⁺。

メチルビリジル)] チエノ [2 , 3 - d] ビリミジン

a) エチル 2 - アミノ - 5 - [6 - (3 - メチルビリジル)] オフェン - 3 - カルボキシレート (520mg, 2.0mmol) 、ホルムアミド (4ml) を用いて 製造例208 の a) と同様の操作を行い、次の物性値を有する 4 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルチエノ [2 , 3 - d] ビリミジン (330mg, 1.4mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.33 (6H, d, J=7Hz), 3.75 (1H, m), 6.95 (1H, s), 8.00 (1H, s), 11.43 (1H, br. s)。

b) 4 - ヒドロキシ - 5 - オキシ塩化リン (1.03mmol) 、オキシ塩化リン (200mg, 1.03mmol) 、トリエチルアミン (1.0ml), 7.2mmol) 、乾燥エタノール (5ml) を用いて 製造例208 の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (190mg, 0.64mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.25 (6H, d, J=7Hz), 2.96 (3H, m), 3.50 (2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 5.16 (1H, m), 5.63 (1H, br. d), 6.87 (1H, s), 7.20 (2H, m), 7.26 (2H, m), 8.49 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 310 (M+H)⁺。

製造例212 . 4 - (5 - メトキシンダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ビリミジン

前記参考製造例1 の b) で合成した、2 - アミノ - 5 - メトキシンダン (90mg) 、4 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ビリミジン (90mg, 0.50mmol) 、トリエチルアミン (0.23ml, 1.7mmol) 、エタノール (1ml) を用いて 製造例208 の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (200mg, 0.064mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.47 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.10 (1H, br. d), 6.76 (1H, m), 6.80 (2H, m), 8.47 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 312 (M+H)⁺。

製造例213. 4-(5-ヒドロキシシンダン-2-イル)アミノ-

-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン

前記参考製造例1.で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシシンダン(120mg, 0.50mmol)に4N塩酸-ジオキサン(2.3ml)、酢酸(6.9ml)を加え、室温で10分間搅拌した。溶媒を減圧留去して、2-アミノ-5-ヒドロキシンダン塩酸塩を粗生成物として得た。

これをエタノール(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.14ml, 1.0mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン(83mg, 0.60mmol)、を用いて製造例208.のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(17mg, 0.057mmol)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.56(3H, s), 2.94(2H, m), 3.22(2H, m), 4.97(1H, m), 6.55(2H, m), 6.63(1H, s), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, s), 8.35(1H, s), 9.06(1H, s)。
MS(FAB): m/z 298(M+H)⁺.

IR(KBr): ν 3470, 1580, 1500 cm⁻¹.

製造例214. 4-(5-フェノキシシンダン-2-イル)アミノ-
-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン

a) 参考製造例1.で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシシンダン(100mg, 0.40mmol)をアセトン(2ml)に溶解し、炭酸カリウム(58mg, 0.45mmol)、ベンジルプロマイド(48μl, 0.40mmol)を加えて3時間加熱迴流した。反応液をエーテルで抽出、乾燥後に溶媒を減圧留去して、次の物性値を有する、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フェノキシシンダン(120mg, 0.36mmol)を得た。

174

エチニル】イソダン-2-イル】アミノ-5-メチルチエノ【2, 3-d】ビリミジン

a) 参考製造例2. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-(4-メチルフェニル)エチニルイソダン(20mg, 0.06mmol)、4N塩酸-ジオキサン(2.0ml)、酢酸(6.0ml)を用いて製造例213と同様の操作を行い、次の物性値を有する、2-アミノ-5-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エチニル]イソダン塩酸塩(16mg, 0.06mmol)を得た。

¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) : δ 2.33(3H, s), 3.02(2H, m), 3.40(2H, m), 4.10(1H, m), 7.10-7.17(4H, m), 7.27(1H, m), 7.42(3H, m), 7.49(1H, m)。

b) 2-アミノ-5-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エチニル]イソダン塩酸塩(16mg, 0.06mmol)、エタノール(0.6ml)、トリエチルアミン(50μl, 0.36mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ【2, 3-d】ビリミジン(11mg, 0.06mmol)を用いて製造例208のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(14mg, 0.035mmol)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 2.36(3H, s), 2.47(3H, s), 2.93(2H, m), 3.51(2H, m), 5.13(1H, m), 5.63(1H, br.d), 6.80(1H, s), 7.06(2H, s), 7.16(2H, m), 7.23(1H, m), 7.34(1H, m), 7.41(3H, m), 8.48(1H, s)。

MS(FAB) : m/z 398(M+H)⁺。

IR(KBr) : ν 1570, 1500 cm⁻¹。

製造例216. 4-(5-メトキシカルボニルイソダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ【2, 3-d】ビリミジン

176

前記参考製造例3. で合成した2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-メトキシカルボニルボニルイソダン(60mg, 0.21mmol)

、4N塩酸-ジオキサン(1.0ml)、酢酸(3.0ml)統いて、エタノール(1ml)、トリエチルアミン(88μl, 0.63mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ【2, 3-d】ビリミジン(39mg, 0.21mmol)を用いて製造例213. と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=6:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(32mg, 0.094mmol)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 2.47(3H, s), 2.98(2H, m), 3.54(2H, m), 3.91(3H, s), 5.15(1H, m), 5.60(1H, br.d), 6.82(1H, s), 7.32(2H, m), 7.91(1H, m), 7.94(1H, m), 8.48(1H, s)。

MS(FAB) : m/z 340(M+H)⁺。

IR(KBr) : ν 1720, 1570, 1500, 1270 cm⁻¹。

製造例217. 4-(5-カルボキシイソダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ【2, 3-d】ビリミジン

トリウム塩

前記製造例216. で合成した、4-(5-メトキシカルボニルボニルイソダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ【2, 3-d】ビリミジン(27mg, 0.08mmol)、メタノール(1ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(88μl)を7時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に酢酸エチルを加えて、生じた沈殿を濾取して次の物性値を有する標題化合物(25mg, 0.072mmol)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.57(3H, s), 3.03(2H, m), 3.34(2H, m), 5.01(1H, m), 6.58(1H, br.d), 7.08(1H, m), 7.15(1H, s), 7.68(1H, m), 7.71(1H, m), 8.37(1H, s)。

MS(FAB) : m/z 326(M+H)⁺, 348(MNa)⁺。

IR(KBr) : ν 3450, 1570, 1550, 1500, 1430, 1400 cm⁻¹。

177

製造例218. N-プロビル-2-(5-メチルチエノ[2.3-d]ピリミン-4-イル)アミノ-5-イソダンカルボキサミド

a) 参照製造例4.で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアルミニノ)-5-カルボキサミドを用いて、5-イソダンカルボキサミドを得た。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~3:7)で精製し、次の物性値を有する、N-プロビル-2-(tert-ブトキシカルボニルアルミニノ)-5-イソダンカルボキサミド(22mg, 0.070mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 0.99(3H, t, J=7Hz), 1.45(9H, s), 1.65(2H, q, J=7Hz), 2.81(2H, dd, J=5Hz, 16Hz), 3.31(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 3.41(2H, q, J=6Hz), 4.50(1H, br, s), 4.70(1H, br, s), 6.07(1H, br, s), 7.24(1H, d, J=8Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz), 7.62(1H, s)。

MS (FAB) : m/z 319(M+H)⁺。
IR (KBr) : ν 1690, 1640, 1540, 1170 cm⁻¹。

b) N-プロビル-2-(tert-ブトキシカルボニルアルミニノ)-5-イソダンカルボキサミド(22mg, 0.070mmol)、4N塩酸-ジオキサン(2ml)、酢酸(6.0ml)を用いて製造例213と同様の操作

を行い、N-プロビル-2-アミノ-5-イソダンカルボキサミド塩酸塩を得た。次に、エタノール(1ml)、トリエチルアミン(0.50ml, 3.6mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2.3-d]ピリミジン(18mg, 1.0mmol)を用いて製造例208のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:2)で精製して、次の物性値を有する標題化合物(12mg, 0.033mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 0.99(3H, t, J=7Hz), 1.70(2H, m), 2.46(3H, d, J=1Hz), 2.97(2H, dd, J=5Hz, 16Hz), 3.42(2H, q, J=6Hz), 3.52(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 5.12(1H, w), 5.60(1H, br, d), 6.10(1H, br, s), 6.84(1H, s), 7.29(1H, d, J=8Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.68(1H, s), 8.47(1H, s)。

MS (FAB) : m/z 367(M+H)⁺。
IR (KBr) : ν 1650, 1570, 1490 cm⁻¹。

製造例219. N-フェニル-2-(5-メチルチエノ[2.3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ-5-イソダンカルボキサミド

a) 参照製造例4.で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアルミニノ)-5-カルボキシイソダン(30mg, 0.11mmol)、アセトニン(21μl, 0.23mmol)、トリエチルアミン(0.20ml, 1.4mmol)、プロパンホスホン酸無水物(0.3ml)、ジメチルアミノビリジン(触媒量)、塩化メチレン(0.25ml)を用いて製造例218のa)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~7:3)で精製し、次の物性値を有する、N-フェニル-2-(tert-ブトキシカルボニルアルミニノ)-5-イソダンカルボキサミド(27mg, 0.077mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.46(9H, s), 2.85(2H, dd, 178, 179)

J=5Hz, 16Hz), 3.31(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 4.40(1H, m), 4.50(1H, br.s), 4.75(1H, br.s), 7.14(1H, t, J=7Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.63(2H, d, J=8Hz), 7.66(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, s), 7.81(1H, s)。

M S (FAB) : m/z 353(M+H) *.

I R (KBr) : ν 1680, 1540, 1170 cm⁻¹.

b) N-フェニル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-イソダンカルボキサミド (27mg, 0.07mmol)、4N 塩酸-ジオキサン (2.0ml)、酢酸 (6.0ml) を用いて製造例213. と同様の操作を行い、N-フェニル-2-アミノ-5-イソダンカルボキサミド塩を得た。次に、エタノール (1ml)、トリエチルアミン (0.50ml, 3.6mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン (18mg, 1.0mmol) を用いて製造例208. のb) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 1) で精製して、次の物性値を有する標題化合物 (8mg, 0.020mmol) を得た。

¹H N M R (400MHz, CDCl₃, -MeOH-d₄) : δ 2.50(3H, s), 3.03(2H, br.d, J=6Hz), 3.57(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 5.10(1H, br.s), 6.87(1H, s), 7.15(1H, t, J=7Hz), 7.66(2H, d, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, s), 8.43(1H, s).

M S (FAB) : m/z 401(M+H) *.

I R (KBr) : ν 1640, 1560, 1500, 1370 cm⁻¹.

製造例220. N-ベンジル-2-(5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)アミノ-5-イソダンカルボキサミド

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-カルボキシンダン (400mg, 1.44mmol)、ベンジルアミン (0.24ml, 2.2ml メタノール = 9.5 : 5) で精製して得られる固体をエーテルで洗浄

水物 (2.1ml)、ジメチルアミノピリジン (触媒量)、塩化メチレン (12ml) を用いて製造例218. のa) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 9.5 : 5) で精製し、次の物性値を有する、N-ベンジル-2-(ブトキシカルボニルボニルアミノ)-5-イソダンカルボキサミド (460mg, 1.25mmol)を得た。

¹H N M R (400MHz, CDCl₃) : δ 1.44(9H, s), 2.80(2H, dd, J=4Hz, 16Hz), 3.27(2H, dd, J=3Hz, 12Hz), 4.50(1H, br.s), 4.64(2H, d, J=5Hz), 4.70(1H, br.s), 6.34(1H, br.s), 7.30(6H, m), 7.59(1H, d, J=8Hz), 7.65(1H, s) I R (KBr) : ν 3300, 1690, 1640, 1540, 1280, 1170 cm⁻¹.

b) N-ベンジル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-イソダンカルボキサミド (820mg, 2.2mmol)、4N 塩酸-ジオキサン (10ml)、酢酸 (30ml) を用いて製造例213. と同様の操作を行い、次の物性値を有する、N-ベンジル-2-アミノ-5-イソダンカルボキサミド塩 (660mg, 2.2mmol)を得た。
¹H N M R (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.01(2H, dd, J=5Hz, 17Hz), 3.32(2H, dd, J=8Hz, 17Hz), 4.03(1H, m), 4.48(2H, d, J=6Hz), 7.23-7.32(5H, m), 7.36(1H, d, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.81(1H, s), 8.17(3H, br.), 8.96(1H, m)。

c) N-ベンジル-2-アミノ-5-イソダンカルボキサミド塩 (660mg, 2.2mmol)、エタノール (19ml)、トリエチルアミン (0.94ml, 6.7mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン (410mg, 2.2mmol) を用いて製造例208. のb) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 9.5 : 5) で精製して得られる固体をエーテルで洗浄

して、次の物性値を有する標題化合物 (580mg, 1.4mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.57(3H, s), 3.11(2H, dd J=7Hz, 16Hz), 3.42(2H, dd, J=8Hz, 10Hz), 4.47(2H, d, J=6Hz), 5.05(1H, m), 6.62(1H, d, J=7Hz), 7.15(1H, s), 7.23(1H, m), 7.31(1H, m), 7.72(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, s), 8.37(1H, s), 8.92(1H, m).

MS (PAB) : m/z 415(M+H)⁺.

IR (KBr) : ν 1650, 1570, 1500 cm⁻¹.

製造例221. 2-[5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン-4-イル]アミノインダン-5-カルボン酸モルホリンアミド

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-カルボキシインダン (1.01g, 3.6mmol)、モルホリン (0.48ml, 5.5mmol)、トリエチルアミン (3.6ml, 26mmol)、プロパンホスホン酸無水物 (5.3ml)、ジメチルアミノビリジン (触媒量)、塩化メチレン (27ml) を用いて製造例218. のa)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 9:5) で精製して得られる画分をエーテルで洗浄し、次の物性値を有する標題化合物 (680mg, 1.7mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.49(3H, s), 2.96(2H, dd, J=5Hz, 16Hz), 3.54(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 3.70(8H, br. s), 5.10(1H, m), 5.60(1H, d, J=6Hz), 7.25(3H, m), 8.41(1H, s). MS (PAB) : m/z 395(M+H)⁺.

IR (KBr) : ν 1570, 1500, 1110 cm⁻¹.

製造例222. 4-(4-メトキシインダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン

¹

²

³

⁴

⁵

⁶

⁷

⁸

⁹

キサン (12ml)、酢酸 (36ml) を用いて製造例213. と同様の操作を行い、次の物性値を有する、2-アミノインダン-5-カルボン酸モルホリンアミド塩酸塩 (750mg, 2.7mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.99(2H, m), 3.29(2H, m), 3.59(8H, br. s), 4.02(1H, m), 7.24(1H, d, J=8Hz), 7.33(3H, m), 8.20(3H, br. s)

c) 2-アミノインダン-5-カルボン酸モルホリンアミド塩酸塩 (750mg, 2.7mmol)、エタノール (23ml)、トリエチルアミン (1.1ml, 8.2mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン (500mg, 2.7mmol) を用いて製造例208. のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 9:5) で精製して得られる画分をエーテルで洗浄し、次の物性値を有する標題化合物 (680mg, 1.7mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.49(3H, s), 2.96(2H, dd, J=5Hz, 16Hz), 3.54(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 3.70(8H, br. s), 5.10(1H, m), 5.60(1H, d, J=6Hz), 7.25(3H, m), 8.41(1H, s).

MS (PAB) : m/z 395(M+H)⁺.

前記参考製造例5. のb)で合成した、2-アミノ-4-メトキシンダン (27mg, 0.17mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン (31mg, 0.17mmol)、トリエチルアミン (71μl, 0.51mmol)、エタノール (1.5ml)を用いて製造例208. のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (50mg, 0.16mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.48(3H, s), 2.91(2H, m),

3.49(2H, m), 5.10(1H, m), 5.63(1H, br.d), 6.72(1H, d, J=8Hz)
, 6.80(1H, m), 6.87(1H, d, J=7Hz), 7.19(1H, t, J=8Hz), 8.47(1H, s)。

MS (FAB) : m/z 312(M+H) *.

IR (KBr) : ν 3470, 1570, 1490, 1260, 1070 cm⁻¹。

製造例223. 4-(4-メトキシカルボニルイソ丁二烯-2-イルアミノ)-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン

前記参考製造例7、で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシカルボニルイソオキサン(0.7mL)、酢酸(2.1mL)を用いて製造例213、と同様の操作を行い、2-アミノ-4-メトキシカルボニルイソ丁二烯-2-メトキシカルボニルイソオキサン(0.7mL)を得た。次に、2-アミノ-4-メトキシカルボニルイソ丁二烯-2-メトキシカルボニル、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン(28mg, 0.15mmol)、トリエチルアミン(63μL, 0.45mmol)、エタノール(1mL)を用いて製造例208、のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(15mg, 0.044mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.49(3H, s), 2.97(1H, d, J=5Hz, 16Hz), 3.33(1H, dd, J=5Hz, 18Hz), 3.56(1H, dd, J=7Hz, 16Hz), 3.86(1H, dd, J=7Hz, 18Hz), 3.91(3H, s), 5.11(1H, m), 5.61(1H, br.d), 6.81(1H, s), 7.28(1H, m), 7.44(1H, d, J=8Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz), 8.48(1H, s)。

MS (FAB) : m/z 340(M+H) *.

IR (KBr) : ν 3430, 1700, 1570, 1490, 1300 cm⁻¹。

製造例224. 4-(5-アセトキシンダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン

a) 参考製造例1、で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシンダン(100mg, 0.40mmol)を乾燥塩化メチレン(2mL)に溶解し、ビリジン(0.19mL, 2.3mmol)、無水酢酸(0.11mL, 1.2mmol)を加えて、室温で2時間搅拌した。反応液を減圧で濃縮し、ジエチルエーテルを加え、有機層を飽和硫酸素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して、次の物性値を有する5-アセトキシンダン(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン(120mg, 0.40mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45(9H, s), 2.28(3H, s), 2.77(2H, m), 3.26(2H, m), 4.47(1H, m), 4.75(1H, m), 6.86(1H, d, J=8Hz), 6.93(1H, s), 7.19(1H, d, J=8Hz) *.

MS (FAB) : m/z 292(M+H)⁺, 236(M+H-56) *.

b) 5-アセトキシンダン-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン(120mg, 0.40mmol)、4N 塩酸ジオキサン(2mL)、酢酸(6mL)を用いて製造例213、と同様の操作を行い、次の物性値を有する、5-アセトキシンダン-2-アミノインダン塩酸塩(86mg, 0.38mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.25(3H, s), 2.95(2H, m), 3.27(2H, m), 4.02(1H, m), 6.94(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, s), 7.29(1H, d, J=8Hz), 8.17(3H, br.s)。

c) 5-アセトキシンダン-2-アミノインダン塩酸塩(86mg, 0.38mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ビリミジン(76mg, 0.41mmol)、トリエチルアミン(0.23mL, 1.6mmol)、エタノ

アール (6ml) を用いて製造例208. の b) と同様の操作を行い、シリ

カゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精

製し、次の物性値を有する標題化合物 (34mg, 0.10mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.29 (3H, s), 2.49 (3H, s),
2.92 (2H, m), 3.50 (2H, m), 5.13 (1H, m), 5.62 (1H, br.d), 6.81
(1H, s), 6.91 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 6.98 (1H, s), 7.24 (1H, d, J
=8Hz), 8.47 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 340 (M+H) ⁺。

製造例225. 4 — (5—ベンゾイルオキシ—2—イソ—アミノ—2—イソ—
アミノ—5—メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジ

ン

a) 参考製造例1. で合成了、2 — (tert—ブトキシカルボニルアミノ) — 5—ヒドロキシイソダン (100mg, 0.40mmol) を乾燥化メチレン (2ml) に溶解し、ビリジン (0.15ml, 1.8mmol)、塩化ベンゾイル (0.14ml, 1.1mmol) を加えて、室温で一晩攪拌した。

反応液を減圧で濃縮し、ジエチルエーテルを加え、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、次の物性値を有する、2 — (tert—ブトキシカルボニルアミノ) — 5—ベンゾ

イルオキシイソダン (130mg, 0.37mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (9H, s), 2.80 (2H, m),
3.29 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.78 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=2Hz, 8
Hz), 7.07 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (2H, t, J=8Hz), 7.
63 (1H, t, J=7Hz), 8.20 (2H, d, J=7Hz)。

MS (FAB) : m/z 354 (M+H) ⁺, 298 (M+H-56) ⁺。

b) 5—ベンゾイルオキシ—2 — (tert—ブトキシカルボニルアミノ) インダン (130mg, 0.37mmol)、4N 塩酸—ジオキサン (2ml)、酢酸 (6ml) を用いて製造例213 と同様の操作を行い、次の物性値を有する、5—ベンゾイルオキシ—2—アミノイソダン塩酸塩 (67mg, 0.35mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.00 (2H, m), 3.31 (2H, m),
4.06 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.21 (1H, d, J=2Hz),
7.36 (1H, d, J=8Hz), 7.61 (2H, t, J=8Hz), 7.56 (1H, t, J=7Hz),
8.12 (2H, d, J=7Hz), 8.20 (3H, br.s)。

c) 5—ベンゾイルオキシ—2—アミノイソダン塩酸塩 (67mg,
0.35mmol)、4—クロロ—5—メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン (68mg, 0.37mmol)、トリエチルアミン (0.52ml, 3.7mmol)、エタノール (6ml) を用いて製造例208 の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (70mg, 0.17mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.51 (3H, s), 2.96 (2H, m),
3.53 (2H, m), 5.17 (1H, m), 5.65 (1H, br.d), 6.82 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.13 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (2H, t, J=8Hz), 7.64 (1H, t, J=8Hz), 8.20 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, s)。

MS (FAB) : m/z 402 (M+H) ⁺。

製造例226. 6 — (2—イソダニルアミノ) ブリソン 6 — クロロブリソン (150mg, 1.0mmol)、2—アミノイソダン (200mg, 1.5mmol)、エタノール (6ml) を用いて製造例190 と同様の操作を行い、得られた沈殿をエタノールから結晶化して、次の物性値を有する標題化合物 (100mg, 0.40mmol)を得た。

η_{p} : 300℃以上

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.03(2H, m), 3.27(2H, m)

, 5.00(1H, m), 7.16(2H, m), 7.23(2H, m), 7.79(1H, br. s), 8.0

9(1H, br. s), 8.21(1H, br. s), 13.0(1H, br.) .

MS (FAB) : m/z 252(M+H) .

製造例227. $4 - \frac{[(2 - \text{イソダニルアミノ})\text{チエノ}[3,2-\text{d}]}{]}\text{ビリミジン}$

a) 3-アミノチオフェン-2-カルボン酸メチルエスチル(1.6g, 10mmol)をホルムアミド(3.4mL)に加え200℃で2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加えてクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去して得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、次の物性値を有する4-ヒドロキシエチノ[3,2-d]ビリミジン(60mg, 0.39mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.40(1H, m), 8.14(1H, s), 8.18(1H, m), 12.47(1H, broad)

b) 4-ヒドロキシエチノ[3,2-d]ビリミジン(60mg, 0.39mmol)、オキシ塩化リン(0.6mL)、次に2-アミノインダン(210mg, 1.56mmol)を用いて製造例194と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(30mg, 0.11mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.02(2H, dd, J=6Hz, 16Hz), 3.32(2H, m), 4.98(1H, m), 7.16(2H, m), 7.25(2H, m), 7.37(1H, d, J=5Hz), 8.08(1H, m), 8.09(1H, d, J=5Hz), 8.48(1H, s)

MS (FAB) : m/z 268(M+H) .

実施例1. 被検化合物のNF- κ B阻害作用の検討

サイトカイン刺激によってhi-NOSを発現することが知られている

表1

被検化合物	IC50 (μM)		被検化合物	IC50 (μM)	
	IL-1刺激	TNF刺激		IL-1刺激	TNF刺激
製造例 3	29	10	製造例 71	56	
製造例 4	10	10	製造例 72	42	
製造例 7	4	10	製造例 73	34	
製造例 9	3	4	製造例 76	14	
製造例 23	42	15	製造例 79	13	
製造例 27	15	14	製造例 81	5	
製造例 28	13	13	製造例 83	1	
製造例 29	14	14	製造例 85	5	
製造例 30	24	24	製造例 94	1	
製造例 32	28	28	製造例 96	17	
製造例 33	29	29	製造例 103	10	
製造例 34	8	8	製造例 104	12	
製造例 35	49	49	製造例 105	16	
製造例 36	37	39	製造例 111	14	
製造例 37	35	39	製造例 113	16	
製造例 38	39	39	製造例 120	2	
製造例 39	22	22	製造例 121	7	
製造例 40	21	21	製造例 128	19	
製造例 41	39	39	製造例 136	18	
製造例 42	44	17	製造例 137	7	
製造例 43	44	17	製造例 147	47	
製造例 44	45	17	製造例 148	25	
製造例 45	46	21	製造例 151	20	
製造例 46	46	18	製造例 154	28	
製造例 47	47	28	製造例 156	19	
製造例 48	48	16	製造例 163	15	
製造例 49	49	16	製造例 167	15	
製造例 50	50	18	製造例 168	9	
製造例 51	51	8	製造例 169	43	
製造例 52	52	5	製造例 173	36	
製造例 53	53	7	製造例 175	19	
製造例 54	54	5	製造例 189	28	
製造例 55	55	5	製造例 190	0.71	1.1
製造例 56	56	13	製造例 211	0.064	0.13
製造例 58	58	12	製造例 214	0.15	
製造例 59	59	18	製造例 220	0.072	0.12
製造例 60	60	24	製造例 221	0.051	0.089
製造例 61	61	2	製造例 222	0.051	
製造例 63	63	5	製造例 223	0.051	
製造例 64	64	12	製造例 224	0.051	
製造例 65	65	3	製造例 225	0.051	
製造例 66	66	44	製造例 226	0.051	
製造例 70	70	44	製造例 227	0.051	

実施例 2. マウス心筋炎モデルにおける NF-κB 阻害剤の生存率改善効果 (1)

ウイルス性心筋炎マウスは、既知の方法 (Shioi T. et al. (1997) J Mol Cell Cardiol 29, 2327-2334) に従い、以下の方法で作

製した。接種用 EMC ウィルスは、M 型 (American Type Culture Collectionより入手) を用い、イーグル MEM培地 (日本製薬株式会社) で 100 pfu/ml に調製して使用した。4 週齢 DBA/2雄性マウスを 2 群に分け、EMC ウィルス 10 pfu/匹を腹腔内に接種した。接種 3 時間後から各群について以下の条件で被験化合物を 14 日間連日腹腔内に投与した。

被験化合物は、0.5% アラビアゴム水溶液 (3mg/ml) として使用した。本実施例では、NF-κB 阻害剤として製造例 4 の化合物を試験に用いた。

試験群 (n=10) NF-κB 阻害剤 (製造例 4) を 30 mg/kg 体重投与

対照群 (n=10)

0.5% アラビアゴム水溶液

その結果、図 2 に示すように NF-κB 阻害剤 (製造例 4 の化合物) が生存率を改善することが示された。

実施例 3. マウス心筋炎モデルにおける NF-κB 阻害剤の生存率

改善効果 (2)

実施例 2 と同じ方法で、製造例 7 の化合物を NF-κB 阻害剤として用いて、以下の 3 群で実験を行った。被検化合物は、10% ジメチルスルホキシド水溶液 (DMSO) に溶解 (試験群 1 : 0.3mg/ml、試験群 2 : 3mg/ml) して使用した。生存率は、Kaplan-Meier法により有意差検定を行い、p < 0.05 の場合を統計学的に有意差ありと判定した。

試験群 1 (n=21) NF-κB 阻害剤 (製造例 7) を 30 mg/kg 体重投与

試験群 2 (n=21)

NF-κB 阻害剤 (製造例 7) を 30 mg/kg 体重投与

対照群 (n=20) 10 % DMSO

1 9 1

その結果、図 3 に示すように NF- κ B 阻害剤（製造例 7 の化合物 1）は、3 mg/kg、30 mg/kg の何れにおいても有意に生存率を改善することが示された。

改善效果(3)

被検化合物は、10% スルホアツルシクロロキストリニン水溶液に溶解（3mg/ml）して使用した。本実施例では、NF- κ B 阻害剤として製造例 44 の化合物を試験に用いた。

その結果、図 4 に示すように、経口投与した NF- κ B 阻害剤（製造例 44 の化合物）が生存率を改善することが示された。

実施例 2 と同様の方法で作成したマウス心筋炎モデルに、NF- κ B 阻害剤（製造例 7 の化合物）を実施例 3 と同様の方法で 30mg/kg 体重量投与し、7 日目、8 日目に生存していたマウス（n=10）より心臓を摘出し、リン酸緩衝化生理食塩波で脱血して洗浄した。その後 10% ホルマリンで組織を固定してパラフィン包埋切片標本を作製した。標本をヘマトキシリンとエオジンで染色し、病理組織学的評価を行った。

顕微鏡下で左室短軸断面像において心筋壊死像あるいは炎症細胞浸潤像の占める割合を0(傷害なし)、1(25%未満)、2(25%以上50%未満)、3(50%以上、75%未満)、4(75%以上)と評定した。

193

1 8 3

2
6
5

Reverse: TGG GAG TAG ACA AGG TAC AAC CC (配列番号 : 2)

Probe: CAC GTC GTA GCA AAC CAC CAA GTG GA (配列番号 : 3)

IL-1 β

Forward: CAA CCA ACA AGT GAT ATT CTC CAT G (配列番号 : 4)

Reverse: CAT TGG AAG TGA AGC GTT TCG (配列番号 : 5)

Probe: CTG TGT ATT GAA AGA CGG CAC ACC CAC C (配列番号 : 6)

iNOS

Forward: CAG CTG GGC TGT ACA AAC CTT (配列番号 : 7)

Reverse: CAT TGG AAG TGA AGC GTT TCG (配列番号 : 8)

Probe: CGG GCA GCC TGT GAC ACC TTT GA (配列番号 : 9)

各サンプルのRNA量はグリセルアルデヒドー3-リシン酸デヒドロ

ゲナーゼ(GAPDH)遺伝子の発現量で補正した。

非感染群 (n=3) 投与なし

感染群(対照) (n=10) 10% DMSO

感染群(製造例7投与) (n=10) NF- κ B阻害剤(製造例7)を

30mg/kg 体重投与

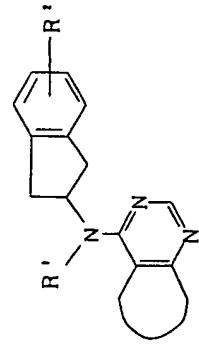
図6に示すように、NF- κ B阻害作用を有する製造例7で得られた化合物を投与した感染群(製造例7投与)では、感染群(对照)に対し有意にTNF- α 、IL-1 β 、iNOSの発現がmRNAレベルで抑制された。NF- κ B阻害剤が、心筋炎、拡張型心筋症および心不全の原因であるTNF- α 、IL-1 β 、iNOS等の炎症性タンパク質の発現を抑制して、心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療薬として有用であることが示された。

産業上の利用可能性

NF- κ B阻害作用を有する物質は、心筋炎、拡張型心筋症、心不全の予防または治療に有用である。

はその薬理学的に許容し得る量である請求項1記載の心筋炎、抗張型心筋症および心不全の予防または治療薬。

3. NF- κ B 阻害剤が、一般式 (XVII) :



(式中、

R' は水素原子あるいは炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表わし、そして R' は水素原子、

-OR' 基 [基中、R' は水素原子、炭素数 1 ~ 7 のアルキル基、置換されていてもよい炭素数 9 ~ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ~ 11 のアルキル基、又は - (CH₂)_nA 基 (n は 0、または 1、2 もしくは 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

-OCOR' 基 [基中、R' は水素原子、炭素数 1 ~ 7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9 ~ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ~ 11 のアルキル基、又は - (CH₂)_nA 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す]、

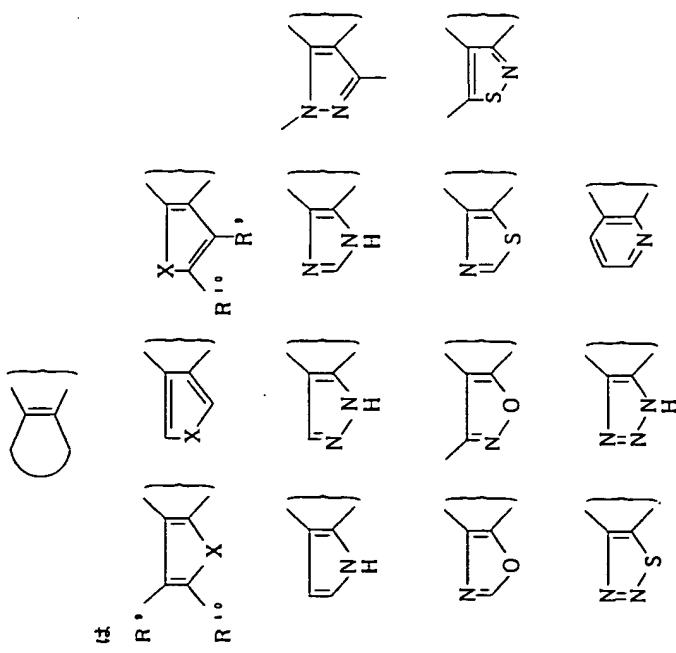
-COOR' 基 [基中、R' は水素原子、炭素数 1 ~ 7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよ

い炭素数 9 ~ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ~ 11 のアルキル基、又は - (CH₂)_nA 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、A はヘテロ環を示す) を示す]、

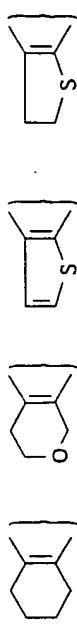
-CONR' R' 基 [基中、R' および R' は同一あるいは異なる、水素原子、炭素数 1 ~ 7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9 ~ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ~ 11 のアルキル基、又は - (CH₂)_nA 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

-CH=CHR' 基 (基中、R' は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す) を表わし、R' あるいはR' および R' はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す]、あるいは

-C(=O)R' 基 (基中、R' は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す) を表わし、

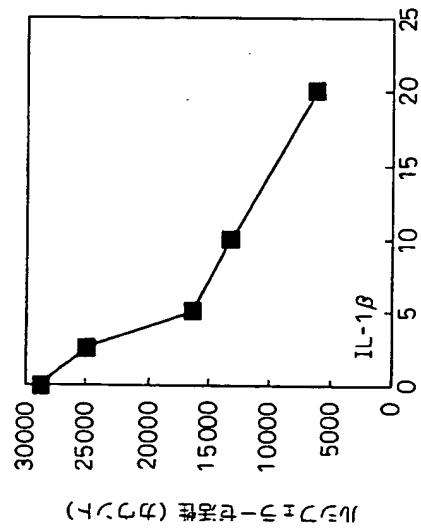


(式中、R¹⁰およびR¹¹は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニル基、又は置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は置換されていてもよいヘテロ環を示し、あるいはR¹⁰およびR¹¹は一緒になって

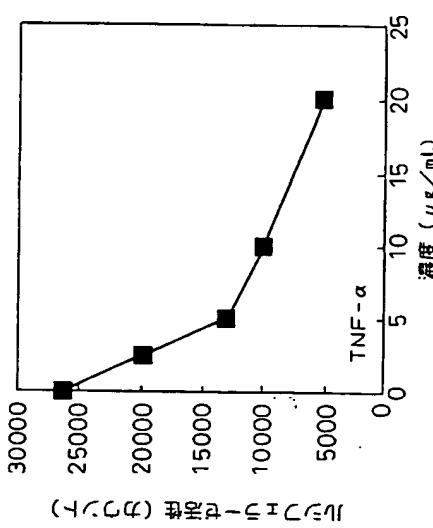


を示し、Xは酸素原子又は硫黄原子を示す）から成る群から選ばれるいずれか1つの骨格を表わす）で表わされるインダン誘導体、またはその薬理学的に許容し得る塩である請求項1記載的心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療薬。

Fig.1



A



B

Fig.2

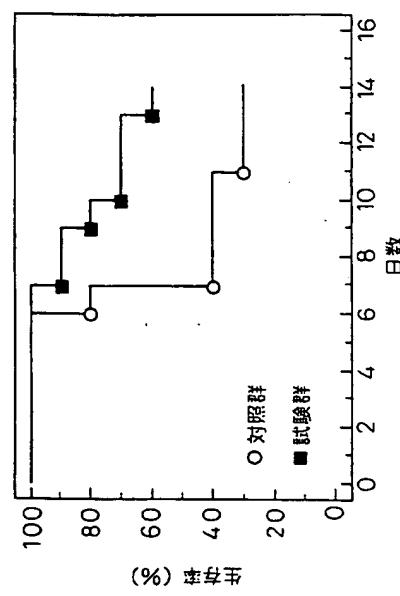
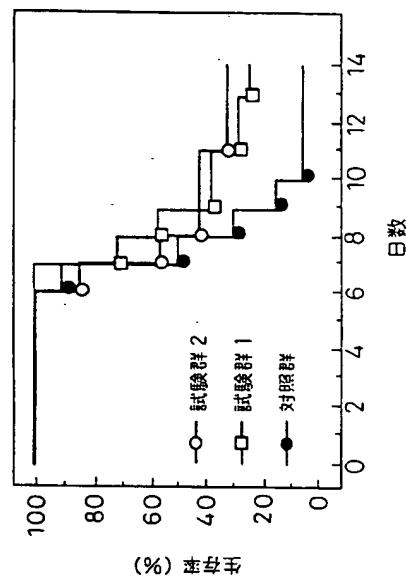


Fig.3



2/4

1/4

Fig.4

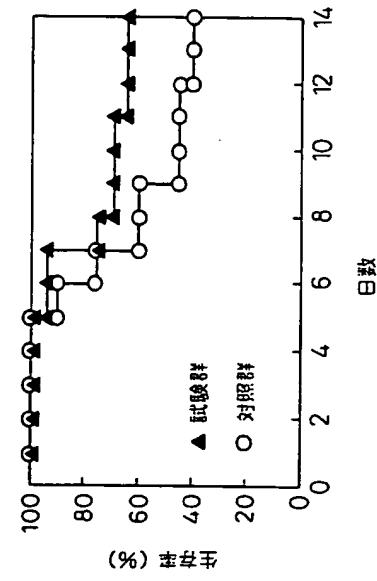
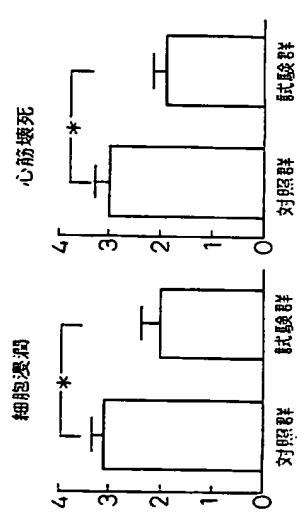
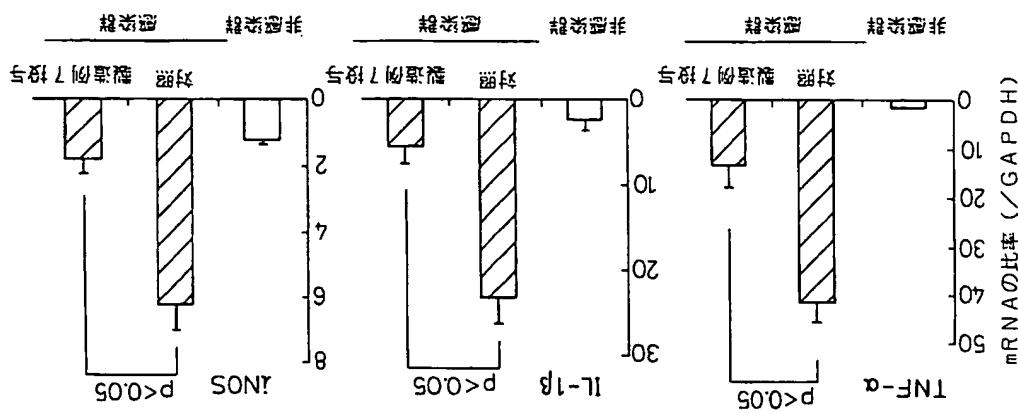


Fig.5



3/4

Fig.6



4/4

SEQUENCE LISTING

<110> SUNTORY LIMITED
<120> Prophylactic or treatment agent for myocarditis,
dilated cardiomyopathy and heart failure comprising
as an active ingredient an NF-kappa B inhibitor
<130> H820
<150> JP 11-264682
<151> 1999-09-17
<160> 9
<210> 1
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> TNF-alpha forward primer
<400> 1
catcttc aatccgtgat gaccaa
<210> 2
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> TNF-alpha reverse primer
<400> 2
tggagataga caaggataca ccc
<210> 3

23
1 / 4

<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> TNF-alpha probe
<400> 3
cacgcgttag caaacaccca agtggaa
<210> 4
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> IL-1 β forward primer
<400> 4
caatava gtgtatattctt ccatac
<210> 5
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> IL-1 β reverse primer
<400> 5
gatccacact ctccagctgc a
<210> 6
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

21
2 / 4

<220>

<223> IL-1 β probe

<400> 6

ctgttataatg aaaaacggca cacccacc

<210> 7

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> iNOS forward primer

<400> 7

cgcgtggact gtacaaacct t

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> iNOS reverse primer

<400> 8

catttttttttggcggttttcc g

<210> 9

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> iNOS probe

<400> 9

4 / 4

3 / 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06364

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61K5/00, A61P9/04, A61K31/122, 31/192, 31/165, 31/216, 31/519

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched classification system followed by classification symbols
Int. Cl. A61K5/00, A61K31/122, 31/192, 31/165, 31/216, 31/519Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyou Shinan Koho 1926-1992 Totoroku Jitsuyou Shinan Koho 1992-1996
Kokai Jitsuyou Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyou Shinan Totoroku Koho 1996-2000
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINER (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.
PA	WO, 99/48191, A1 (Suntory Limited), 10 September, 1999 (10.09.99) & AU, 9925543, A & EP, 1008346, A1		2
PA	WO, 2000/5234, A1 (Suntory Limited), 03 February, 2000 (03.02.00) & EP, 1018514, A1		3
Y	WO, 97/9315, A1 (Signal Pharmaceuticals, Inc.), 13 March, 1997 (13.03.97) & US, 5811428, A & CA, 2230894, A & AU, 9671631, A & EP, 850228, A1 & JP, 11-512399, A		1
Y	WO, 97/9325, A1 (Signal Pharmaceuticals, Inc.), 13 March, 1997 (13.03.97) & US, 5854028, A & CA, 2230896, A & AU, 9670130, A & JP, 11-512390, A		1
Y	JP, 9-227561, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 02 September, 1997 (02.09.97) (Family: none)		1
Y	JP, 10-87491 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 07 April, 1998 (07.04.98) (Family: none)		1
X	Byansi CHANCHASBAR, "Inhibition of nuclear factor kappa B attenuates proinflammatory cytokine and inducible nitric-oxide synthase expression in postischemic myocardium", Biochim. Biophys. Acta, Vol.1406, No.1 (1998), pp.91-106, whole document & AU, 9916648, A	1, 2,3	
X	WO, 99/40907, A1 (Medinox, Inc.), 19 August, 1999 (19.08.99), whole document, especially page 5, from line 1 to line 17; page 3, from line 28 to line 30; page 14, from line 3 to line 4 & AU, 9916648, A	1, 2,3	
X	Byansi CHANCHASBAR, "Inhibition of nuclear factor kappa B attenuates proinflammatory cytokine and inducible nitric-oxide synthase expression in postischemic myocardium", Biochim. Biophys. Acta, Vol.1406, No.1 (1998), pp.91-106, whole document JP, 4-286937, A (SUNTORY LIMITED), 17 August, 1992 (17.08.92), Full text; especially, Par. No. [0001] (Family: none)	1, 2	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "T" document published after the international filing date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "C" document of particular relevance to the claimed invention, but not considered to involve an inventive step when it is combined with the document referred to in the previous line
 "U" document which may throw doubt on validity claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other specific fact (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search
01 December, 2000 (01.12.00)Date of mailing of the international search report
12 December, 2000 (12.12.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.
Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06364

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JPOO/06364

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reason:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Although the term "NF-kB inhibitors" is given in this claim, a particular scope of such substances, other than those presented in the documents cited in the document (p. 5), cannot be specified, though the common general technical knowledge on the filing date is taken into consideration. Thus, no meaningful international search can be performed thereon.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

In the documents 1 and 2 cited in the following column C, it is described to use NF-kB inhibitors in treating myocarditis and cardiac insufficiency. Namely, it had been publicly known to use compounds specified depending on the function in the medicinal use and, therefore, this relation cannot be accepted as a common technical problem.

Such being the case, either the invention of claim 2 or the invention of claim 3 is a different one.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:

Remarks on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

<p>International application No. PCT/JPOO/06364</p> <p>International Search Report</p> <p>A. 索引の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl' A61K45/00, A61P9/04, A61K31/122, 31/192, 31/165, 31/216, 31/519</p> <p>B. 検査を行った分析</p> <p>検査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl' A61K45/00, A61K31/122, 31/192, 31/165, 31/216, 31/ 519</p>	<p>最小限資料以外の資料で検査を行った分野に含まれるもの</p> <p>日本国内用新案公報 1992.6.1-1992年 日本国内用新案用新案公報 1997.1-1992年 日本国内用新案用新案公報 1994.1-1996年 日本国内用新案用新案公報 1996-2000年</p> <p>国際検査で使用した電子データベース (データベースの名前、調査に使用した用語)</p> <p>CA (STN) , REGISTRY (STN) , MEDLINE (STN)</p>	<p>C. 回避すると詮がられる文献</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding-bottom: 5px;">引用文候のカテゴリ*</th> <th style="text-align: left; padding-bottom: 5px;">引用文候名 及び一部の箇所が記述されるときは、その記述する箇所の表示</th> <th style="text-align: left; padding-bottom: 5px;">該文候の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>WO,99/43346,A1(The General Hospital Corporation)2.9月,1999(0 2.09.99)whole document, especially claim 49, claim 56のline 14(no family)</td> <td>1 2,3</td> </tr> <tr> <td>X A</td> <td>WO,99/40907,A1(Medinox, Inc.)19.8.1999(19.08.99)whole docume nt, especially page 5/from line 1 to line 17, p.30From line e 28 to line 30,p.14)From line 3 to line 4 & AU,9926628,A</td> <td>1 2,3</td> </tr> </tbody> </table>	引用文候のカテゴリ*	引用文候名 及び一部の箇所が記述されるときは、その記述する箇所の表示	該文候の番号	X A	WO,99/43346,A1(The General Hospital Corporation)2.9月,1999(0 2.09.99)whole document, especially claim 49, claim 56のline 14(no family)	1 2,3	X A	WO,99/40907,A1(Medinox, Inc.)19.8.1999(19.08.99)whole docume nt, especially page 5/from line 1 to line 17, p.30From line e 28 to line 30,p.14)From line 3 to line 4 & AU,9926628,A	1 2,3
引用文候のカテゴリ*	引用文候名 及び一部の箇所が記述されるときは、その記述する箇所の表示	該文候の番号									
X A	WO,99/43346,A1(The General Hospital Corporation)2.9月,1999(0 2.09.99)whole document, especially claim 49, claim 56のline 14(no family)	1 2,3									
X A	WO,99/40907,A1(Medinox, Inc.)19.8.1999(19.08.99)whole docume nt, especially page 5/from line 1 to line 17, p.30From line e 28 to line 30,p.14)From line 3 to line 4 & AU,9926628,A	1 2,3									
<input type="checkbox"/> C欄の統合にも文書が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
<p>* 引用文候のカテゴリ</p> <p>「A」特に関連のある文候ではなく、一般的技術水準を示す 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの 「L」優先権主に候補を確立するために用いる 「M」著者又は他の歩合がないと考えられるもの 「O」口頭による陳述、使用、展示等に自らある組合せに よって適当性がないと考えられるもの 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出版 物（&）開発者トファミリー文候</p>											
<p>国際調査を完了した日 01. 12. 00 国際調査報告の発送日 12.12.00</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (JSA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</td> <td style="width: 50%;">特許庁審査官 (検査のある職員) 田村 駿一 内線 3452 電話番号 03-3581-1101</td> </tr> </table>			国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (JSA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (検査のある職員) 田村 駿一 内線 3452 電話番号 03-3581-1101							
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (JSA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (検査のある職員) 田村 駿一 内線 3452 電話番号 03-3581-1101										

C(候補)・ 引用文献の カテゴリー*		関連すると思われる文摘	
X	Bysanî CHANCRAEKH, "Inhibition of nuclear factor - kappa B and tumour proinflammatory cytokine and inducible nitric-oxide synthase expression in postischemic myocardium", Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1406, No. 1 (1998) P. 91-106, whole document	関連する 請求の範囲 1, 2, 3	請求の範囲の番号 請求の範囲を示す 請求の範囲
X	JP 4-226937, A(サントリー株式会社) 17. 8月, 1992(17. 08. 92)全文、特に [0001] (ファミリーなし)	2	1. □ は、有意味な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。 2. □ は、有意味な国際調査の部分に係るものである。つまり、この請求の範囲には「NF- κ B阻害剤」なる用語が記載されているが、それらの物質について、出願時の技術常識としては、もとより明確な範囲を特定することができない。
PA	WO, 99/48491, A1 (Suntory Limited) 30. 9月, 1999 (30. 09. 99) & AU, 9928543, A & EP, 1008346, A1	2	3. □ は、従属請求の範囲であってPCT規則6, 4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。
PA	WO, 2000/5234, A1 (Suntory Limited) 3. 2月, 2000(03. 02. 00) & EP, 1018514, A1	3	4. □ は、従属請求の範囲であるとこの国際特許は拒却された。
Y	WO, 97/9315, A1 (Signal Pharmaceuticals, Inc.) 13. 3月, 1997(13. 03. 97) & US, 5811428, A & CA, 2230894, A & AU, 9671631, A & EP, 850228, A1 & JP, 11-512399, A.	1	下記C欄に記載した文書1, 2には、「NF- κ B阻害剤を心筋梗塞や心不全の治療に用いることが記載されており、当該作用で特定位した化合物を当該医療用途に用いることは公知であるから当該関係を共通の課題として認めることはできない」とは言及されていない。 したがって、請求の範囲2又は請求の範囲3のいずれかは、別の発明である。
Y	WO, 97/9325, A1 (Signal Pharmaceuticals, Inc.) 13. 3月, 1997(13. 03. 97) & US, 5852028, A & CA, 2230896, A & AU, 9670130, A & JP, 11-512390, A	1	1. □ 出願人が必要な追加調査手続料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての料金可能な請求の範囲について作成した。
Y	JP, 9-227561, A(田辺製薬株式会社) 2. 9月, 1997(02. 09. 97) (ファミリーなし)	1	2. □ 追加調査手続料を要求するまでもなく、すべての料金可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手続料の納付を求めなかった。
Y	JP, 10-87491, A(旭化成工業株式会社) 7. 4月, 1998(07. 04. 98) (ファミリーなし)	1	3. □ 出願人が必要な追加調査手続料を一度のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあつた次の請求の範囲のみについて作成した。

追加調査手続料の具體的申立てに関する注意
 追加調査手続料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
 追加調査手続料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.